

Aus dem Pathologischen Institut
der Justus Liebig-Universität Gießen
Lehrstuhl I

Direktor: Prof. Dr. med. J. Kracht

**Die Amyloidosen bei Bindegewebskrankheiten
und die Altersamyloidose mit Berücksichtigung der Aussagekraft
diagnostischer morphologischer Untersuchungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Anna-Dorothea Rakow
aus Gotha

Gießen 1969

Aus dem Pathologischen Institut
der Justus Liebig-Universität Gießen
Lehrstuhl I

Direktor: Prof. Dr. med. J. Kracht

**Die Amyloidosen bei Bindegewebskrankheiten
und die Altersamyloidose mit Berücksichtigung der Aussagekraft
diagnostischer morphologischer Untersuchungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Anna-Dorothea Rakow
aus Gotha

Gießen 1969

Dekan: Professor Dr. H. Rettig

Referent: Professor Dr. G. Beneke

Korreferent: Professor Dr. A. Oksche

Tag der mündlichen Prüfung: 22. August 1969



Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1,0 Einleitung</u>	1
<u>2,0 Eigene Fragestellung</u>	2
<u>3,0 Material und Methode</u>	3
3,1 Gewinnung des Materials	3
3,2 Verarbeitung des Materials	4
3,3 Färbemethoden	4
3,31 Kongorotfärbungen	4
3,311 Färbemethode nach BENNHOLD	4
3,312 Färbemethode nach HIGHMAN	5
3,313 Färbemethode nach PUCHTLER	6
3,314 Färbemethode nach MISSMAHL	6
3,315 Modifikationen der Kongorot- färbungen	7
3,4 Polarisationsoptische Untersuchungs- verfahren	7
<u>4,0 Ergebnisse</u>	9
4,1 Untersuchungen zur Spezifität der Amyloidfärbungen	9
4,2 Untersuchungen zum Nachweis von Amyloid- 11 ablagerungen in Probiopsien von der Rektumschleimhaut	11

	Seite
4,21 Ablagerungsform des Amyloids in der Darmschleimhaut, insbesondere in der Rektumschleimhaut	11
4,22 Fehlermöglichkeiten bei der Inter- pretation der Untersuchungsbefunde	13
4,23 Häufigkeit des Amyloidnachweises in der Rektumschleimhaut bei klinischem Verdacht auf Amyloidose	14
4,3 Amyloidosen bei bekannten Grundkrank- heiten	14
4,31 Amyloidosen bei rezidierten eitri- gen oder tuberkulösen Entzündungen	15
4,311 Obduktionsfälle	15
4,312 Rektumbiopsien	16
4,32 Amyloidose bei Plasmozytom und M. Waldenström	18
4,321 Obduktionsfälle	18
4,322 Haut-Probeexzisionen	19
4,4 Amyloidosen bei Bindegewbserkrankungen	20
4,41 Rheumatoide Arthritis	21
4,411 Obduktionsfälle	21
4,412 Rektumbiopsien	22

4,413	Membrana synovialis	Seite 23
4,414	Periartikuläre Rheumaknoten	24
4,42	Amyloidose bei Sklerodermie	25
4,421	Obduktionsfälle	25
4,422	Hautbiopsien bei Sklerodermie	25
4,43	Amyloidose bei Dermatomyositis	26
4,431	Obduktionsfälle	26
4,432	Hautbiopsien bei Dermatomyositis	26
4,44	Amyloidose bei Lupus erythematoses	26
4,441	Obduktionsfälle	26
4,442	Hautbiopsien	27
4,5	Amyloidablagerungen beim Karpaltunnelsyndrom	27
4,6	Amyloidablagerungen als Altersveränderungen	28
4,61	Amyloidablagerungen im Herzen	28
4,62	Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas	31
4,63	Amyloidablagerungen im Rektum	34

Tabelle I	Seite 36
Zusammenstellung von Abbildungen	38
<u>5,0 Diskussion</u>	50
<u>6,0 Zusammenfassung</u>	69
<u>7,0 Literaturverzeichnis</u>	72
<u>8,0 Lebenslauf</u>	96

1.0 Einleitung

Das Wesen der Amyloidose besteht in Bildung und Ablagerung von Amyloid im Gewebe.

Amyloid kann bei Menschen und Tieren vorkommen. Der Krankheitswert dieser Veränderung hängt von Ausmaß und Lokalisation der Amyloidablagerungen ab.

Die Anschauungen über die Entstehung der Amyloidose haben sich im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte mehrfach gewandelt. Heute wird allgemein akzeptiert, daß Amyloid von Zellen produziert und unmittelbar in der Umgebung der Zellen abgelagert wird (GARDNER, 1965). Die Information für die Bildung von Amyloid ist vermutlich genetisch determiniert und kann durch immunpathologische Reaktionen freigegeben werden.

Die Häufigkeit der Grundkrankheiten, die über immunpathologische Reaktionen zur Amyloidose führen, hat sich in den letzten dreißig Jahren in vielen Ländern geändert, da durch prophylaktische und therapeutische Maßnahmen chronische Erkrankungen, wie Tuberkulosen und Osteomyelitiden, in der Ursachenstatistik für Amyloidosen zurückgegangen sind (SYMMERS, 1956). In vielen Ländern stehen heute die chronischen Bindegewebskrankheiten, besonders die rheumatoide Arthritis, an erster Stelle der Ursachenhäufigkeit für sekundäre Amyloidosen (GARDNER, 1965).

Hinzu kommt, daß besonders in den letzten Jahren die sogenannten Altersamyloidosen stärkere Beachtung gefunden haben. Ihre Zuordnung und Wertigkeit im Rahmen der Alterskrankheiten des Menschen ist noch nicht geklärt (vgl. SCHWARTZ, 1967).

Heute kommt hinzu, daß die Diagnose einer Amyloidose Auskunft über das Stadium der chronischen Grundkrankheit geben kann und somit für die weitere Prognose von Interesse ist.

Die Bennhold'sche Kongorotprobe (BENNHOLD, 1922) zur klinischen Amyloiddiagnose ist heute weitgehend verlassen worden. Dafür wurden bioptische morphologische Verfahren entwickelt, die nicht nur eine relativ sichere Diagnose der Amyloidose gestatten, sondern auch aus den Amyloidablagerungsformen Rückschlüsse auf die Grundkrankheiten erlauben.

2.0 Eigene Fragestellung

Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigen sich mit folgenden Problemen:

- a) Häufigkeit der Amyloidosen bei Bindegewebskrankheiten (sog. Kollagenosen), Ablagerungsformen des Amyloids und Möglichkeiten für morphologische diagnostische Untersuchungen.
- b) Häufigkeit und Formen der Altersamyloidosen, insbesondere des Herzens und der Langerhansschen Inseln des Pankreas und ihre Beziehungen zu klinischen Krankheitsbildern, sowie Möglichkeiten für morphologische diagnostische Untersuchungen.
- c) Aussagewert der morphologischen Untersuchungen von Rektumbiopsien für die Amyloiddiagnose.

3.0 Material und Methode

3.1 Gewinnung des Materials

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Gewebe und Materialien untersucht:

- a) Probebiopsien aus dem Rektum, der Haut⁺⁾ , der Membrana synovialis, der Leber, den periartikulären Rheumaknoten, dem Ligamentum carpi transversum und aus der Skelettmuskulatur.
 - b) Gewebeproben von Lunge, Herz, Leber, Nieren, Milz, Zunge, Oesophagus, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Schilddrüse, Lymphknoten, Nebennieren, Pankreas, Hoden, Prostata, Mamma, Uterus, Gehirn, Hypophyse, Dura, Haut, Knochen, Femurmark, Sternum, Femoralgefäßen, Pl.brachialis, A.lienalis und Skelettmuskulatur aus dem Obduktionsmaterial.
 - c) Materialien (Zellstoff, Watte, Mull), die mit den Probebiopsien bei der Entnahme möglicherweise in Berührung kamen.
Geringe Mengen dieser Materialien waren in einigen Schnitten nachzuweisen.
 - d) Zellulosehaltige Nahrungsmittel, (Apfel, Banane, Salatblatt), die als unverdaubare Zellulosebestandteile in den Schnitten der Rektumbiopsien mehrfach nachzuweisen waren.
 - e) Ferner wurde Kot untersucht, der teilweise unverdaute wie beispielsweise zellulosehaltige Nahrungbestandteile enthielt und der ebenfalls einige Male in den Schnitten der Rektumbiopsien nachweisbar war.
- +) Für Überlassung von Krankengeschichten und eingebettetem Gewebe von Fällen bestimmter chronischer Hautkrankheiten danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. G.Ehlers, Oberarzt der Universitäts-Hautklinik Gießen (Direktor: Prof. Dr. med. R. M. Bohnstedt).

3,2 Verarbeitung des Materials

Das Material wurde in 4%igem neutralem Formalin 24 Stunden fixiert und in Paraffin eingebettet. Von den Paraffinblöcken wurden 10 µ dicke Schnitte angefertigt, die nach der Entparaffinierung gefärbt wurden.

3,3 Färbemethoden

Neben den verschiedenen Kongorotfärbungen wurden die Schnitte auch nach van Gieson gefärbt.

Sämtlichen Kongorotfärbungen ging eine Kernfärbung mit Hämalaun voraus. Dazu wurden die Präparate 10 min lang nach MAYER (1948) behandelt. Nach dreimaliger Wässerung mit Leitungswasser konnten die unter 3,311 (BENNHOLD, 1922); 3,313 (PUCHTLER u.Mit. 1962); 3,312 (HIGHMAN, 1946) und 3,314 (MISSMAHL, 1963) beschriebenen Modifikationen der Kongorotfärbung durchgeführt werden. Es erscheint notwendig, auf die verschiedenen angewendeten Kongorotfärbungen näher einzugehen.

3,31 Kongorotfärbungen

3,311 Färbemethode nach BENNHOLD (1922)

- a) Paraffinschnitte werden 15 bis 30 min, Gefrierschnitte 15 bis 20 sec in 1%ige wässrige Kongorotlösung eingebracht.
- b) Danach werden die Präparate 7 min in 1%ige wässrige Lösung von Lithiumcarbonat getaucht.
- c) Die Entfärbung wird mit 80%igem Alkohol so lange vorgenommen, bis keine roten Schlieren mehr am

Objektträger herablaufen.

- d) Nach dem Abspülen in destilliertem Wasser wird möglichst schnell unter dem Mikroskop kontrolliert, ob eine gleichmäßige Entfärbung erzielt wurde.

Ist die Entfärbung ungleichmäßig, so wiederholt man die Schritte a) bis c).

- e) Nach Entwässerung, je 3 min in 70%igem, 96%igem und absolutem Alkohol, werden die Präparate in Xylol eingebracht und mit Eukitt ($n_D^{20} = 1,494$) eingedeckt.

Bei der Wiedergabe der BENNHOLDschen Färbung in "Methoden der pathologischen Histologie" von ROULET (1948) wird die Lithiumcarbonatbehandlung zeitlich vor der Färbung in der wässrigen Kongorotlösung angegeben. Bei der so durchgeführten Methode kommt es zu keinerlei Anfärbung spezifischer Strukturen.

Dabei dürfte es sich wohl um eine Verwechslung in der Reihenfolge der Behandlungsschritte handeln.

3,312 Färbemethode nach HIGHMAN (1946)

- a) Die Präparate werden für 5 min in eine 0,5%ige Kongorotlösung eingebracht, die mit 50%igem Alkohol hergestellt wird.
- b) Zur Differenzierung kommen die Präparate 1 bis 3 min in 80%igen Alkohol, der 0,2% Kalilauge enthält. Folgende Mischung ist als zuverlässig zu empfehlen: 100 ccm 80%iger Alkohol und 1 ccm 1%ige Kalilauge.
- c) Eine Kontrolle der Differenzierung unter dem Mikroskop ist notwendig. Erscheint nur noch das Amyloid rot gefärbt, werden die Präparate in Wasser ausgewaschen.
- d) Nach der Entwässerung für je 3 min in 70%igem,

96%igem und absolutem Alkohol, kommen die Präparate in Xylol und werden mit Eukitt eingedeckt.

3,313 Färbemethode nach PUCHTLER und Mit. (1962)

Im ersten Arbeitsschritt kommen die Präparate in eine Lösung, die folgendermaßen hergestellt wird:

1000 ml 80%iger unvergällter Äthylalkohol werden mit 30 g NaCl versetzt. Diese gesättigte Lösung m u ß nach dem Ansetzen 24 Stunden stehen.

Direkt vor Gebrauch sind pro 100 ml dieser Lösung 1,0 ml 1%ige wässrige NaOH-Lösung zuzusetzen. Die Lösung muß s o f o r t verwendet werden.

In einem zweiten Arbeitsschritt werden die Präparate für 20 min in die eigentliche Färbelösung eingebracht.

Zur Herstellung dieser Färbelösung verwendet man mit NaCl gesättigten unvergällten Äthylalkohol, dem man pro 1000 ml 5 g Kongorot (reinst, pro injectionem; F^a.Merck AG Darmstadt) zufügt. Diese gesättigte Lösung m u ß vor Gebrauch 24 Stunden " reifen ".

Direkt vor Gebrauch sind der Färbelösung pro 100 ml 1,0 ml 1%ige wässrige NaOH-Lösung zuzusetzen. Auch diese Lösung muß s o f o r t verwendet werden.

Nach abgeschlossener Färbung werden die Schnitte schnell in zweimal ausgewechseltem absoluten Isopropylalkohol dehydriert, in Xylol eingebracht und anschließend mit Eukitt eingedeckt.

3,314 Färbemethode nach MISSMAHL (1963)

a) In einer 1%igen wässrigen Kongorotlösung werden die Präparate 5 bis 10 sec gefärbt.

b) Anschließend wird so lange gewässert, bis der über-

schüssige Farbstoff entfernt ist.

- c) Dehydriert wird für je 3 min in 70%igem, 96%igem und absolutem Alkohol. Anschließend kommen die Präparate in Xylol und werden mit Eukitt eingedeckt.

3,315 Modifikationen der Kongorotfärbungen

Einige Färbungen, deren Ergebnisse aus Tabelle 1 zu ersehen sind, wurden folgendermaßen differenziert:

- A = Färbemethode 3,311 BENNHOLD (1922). Nach dem Entfärben in 80%igem Alkohol wurden die Präparate nicht mit destilliertem Wasser abgespült, sondern gleich in 96%igem und absolutem Alkohol entwässert.
- B = Färbemethode 3,311 BENNHOLD (1922). Nach dem Alkalisieren in 1%iger wässriger Lösung von Lithiumcarbonat wurden die Präparate in destilliertem Wasser abgespült und anschließend in 80%igem Alkohol differenziert.
- F = Färbemethode nach PUCHTLER und Mit. (1962). Nach beendeter Färbung wurden die Präparate in zweimal ausgewechseltem vergälltem absolutem Äthylalkohol differenziert.
- G = Färbemethode nach PUCHTLER und Mit. (1962). Nach abgeschlossener Färbung wurden die Präparate in zweimal ausgewechseltem absolutem Propylalkohol differenziert.
- H = Färbemethode nach MISSMAHL (1963). Anschließend an die Färbung wurden die Präparate sofort in 70%igem Alkohol differenziert.

3,4 Polarisationsoptische Untersuchungsverfahren

Die Untersuchungen wurden mit einem Leitz-Polarisations-

mikroskop (Ortholux-Pol, F^a. Ernst Leitz, Wetzlar) vorgenommen.

Das Polarisationsmikroskop besitzt einen Polarisator und einen Analysator (SCHMIDT, 1958), die auf rechtwinklig gekreuzte Schwingungsebenen fest eingestellt sind. Auf einem drehbaren Objektisch können die Präparate unter verschiedenen Winkeleinstellungen untersucht werden.

Anisotrope Körper zerlegen das vom Polarisator kommende linear polarisierte Licht in zwei senkrecht zueinander polarisierte Anteile, denen unterschiedliche Brechungszahlen zugeordnet sind. Daher pflanzen sich die beiden Anteile im Objekt mit unterschiedlicher Geschwindigkeit fort, so daß sich zwischen ihnen ein Gangunterschied ausbildet. Wenn die beiden Lichtanteile nun nach dem Verlassen des Objektes durch den Analysator auf die gleiche Schwingungsebene gebracht werden und interferieren, kommt der Gangunterschied als Polarisationsfarbe zum Ausdruck.

Ein optisch anisotroper Körper wird zwischen gekreuzten Polars (Polarisator und Analysator) bei einer vollen Drehung des Objektisches in den sogenannten Auslösch- oder Normallagen viermal dunkel, während er sich dazwischen erhellt, und zwar maximal unter einem Winkel von 45° zu den Auslöschlagen, in den sogenannten Diagonallagen. Die Aufhellung ist je nach dem Gangunterschied des Objektes und seiner Absorption weiß oder farbig. Der Gangunterschied der beiden vom doppelbrechenden Objekt erzeugten Lichtanteile hängt einerseits von der Stärke der Doppelbrechung, andererseits von der Dicke der vom Licht durchlaufenen Objektschicht ab. In einem doppelbrechenden Keil (z.B. Quarz) steigt daher der Gangunterschied von der Schneide gegen den Rücken hin kontinuierlich an. Zwischen gekreuzten Polars bietet der diagonal liegende Keil in weißem Licht die Folge

der Polarisationsfarben dar: sie beginnt mit Schwarz (Gangunterschied 0) und durchläuft zunächst die erste Ordnung: Grau, Weiß, Gelb, Orange, Rot I (dies entspricht dem Gangunterschied 1 für Licht von 550 m μ ; weiter die zweite Ordnung: Violett, Blau, Grün, Gelb, Orange, Rot II (dies entspricht dem Gangunterschied 2). Diese Hauptfarben wiederholen sich in immer anderer Nuancierung, so daß niemals derselbe Farbton wiederkehrt, also jedem Gangunterschied eine bestimmte Polarisationsfarbe zugeordnet ist.

Sieht man nun in einem Objekt, das an sich als Polarisationsfarbe Grau bis Weiß I ergibt, was stets durch eine genügend dünne Schichtdicke zu erreichen ist, das Auftreten einer Polarisationsfarbe höherer Ordnung, so weist dies darauf hin, daß dieser Objektanteil einen stark erhöhten Gangunterschied erzeugt.

In unseren Präparaten polarisieren normale kollagene Fasern mit Weiß, was darauf hinweist, daß die gewählte Schichtdicke von 10 μ genügend dünn ist. Das mit Kongorot angefärbte Amyloid scheint einen stark erhöhten Gangunterschied zu erzeugen, da diese Objektanteile eine grüne Polarisationsfarbe zeigen. Aufgrund dieser "anormalen" Polarisationsfarbe ist das mit Kongorot angefärbte Amyloid selbst in geringen Mengen polarisationsoptisch eindeutig zu erkennen.

4.0 Ergebnisse

4.1 Untersuchungen zur Spezifität der Amyloidfärbungen

In der Literatur sind mehrere Kongorotfärbungen und Modifikationen zum Nachweis von Amyloid beschrieben worden. Durch die vorliegenden Untersuchungen sollte

unter anderem überprüft werden, welches dieser Verfahren für diagnostische Zwecke den sichersten Nachweis von Amyloid gestattet, also die größte Spezifität besitzt.

Es wurden Gewebe verschiedener Art ausgewählt und diese nach den in der Tabelle I angegebenen Verfahren angefärbt. Die Auswahl wurde so getroffen, daß möglichst viele und verschiedenartige Faserstrukturen untersucht werden konnten. Der größte Teil der Gewebe enthielt kein Amyloid. Zum Vergleich wurde eine Amyloidniere verwandt, die schon im HE-Schnitt deutliche Amyloidablagerungen aufwies.

Nach Durchführung der Färbungen wurde geprüft:

- a) ob sich überhaupt Gewebsstrukturen mit Kongorot angefärbt hatten und
- b) ob die angefärbten Gewebsstrukturen bei polarisationsoptischer Untersuchung eine anomale grüne Polarisationsfarbe zeigten.

Die Ergebnisse (Tab. I) zeigen, daß nur das von PUCHTLER u. Mit. (1962) angegebene Färbeverfahren verlässliche Ergebnisse erbringt, da sich mit dieser Methode nur das Amyloid anfärbt. Anfärbung und anomale grüne Polarisationsfarbe zeigten allerdings auch Corpora amylacea in den Lungenalveolen (Abb. 1) und Prostatasteine (Abb. 2). Wichtig war jedoch, daß andere Gewebsstrukturen, wie kollagene Fasern (auch pathologisch veränderte), elastische Fasern, Muskelfasern, Eiweiß-Zylinder (in Nierentubuli) ungefärbt blieben. Somit war eine klare Abgrenzung zwischen Amyloid einerseits und anderen Faserproteinen andererseits möglich. Das kongorotgefärbte Amyloid zeigte die charakteristische anomale grüne Polarisationsfarbe.

Diese relativ hohe Spezifität wurde weder mit den Färbeverfahren nach BENNHOLD (1922), noch mit der Methode von MISSMAHL (1963) erreicht.

Bei der BENNHOLDschen Kongorotfärbung, wie sie ROULET (1948) angibt, färbt sich Amyloid nicht, da vermutlich zwei wesentliche Färbeschritte in ihrer zeitlichen Reihenfolge verwechselt wurden (vgl. Originalbeschreibung von BENNHOLD, 1922).

Die Differenzierung ist bei diesen Verfahren der komplizierteste Schritt, da man nur empirisch deren exakte Durchführung ermitteln kann. Sehr leicht lassen sich bei Anwendung dieser Methoden auch normale Gewebsstrukturen, wie kollagene Fasern, anfärben, die darüber hinaus sogar eine anomale grüne Polarisationsfarbe zeigen (Tab. 1). Für Routinezwecke sind diese Methoden daher ungeeignet.

4,2 Untersuchungen zum Nachweis von Amyloidablagerungen in Probiopsien von der Rektumschleimhaut.

4,21 Ablagerungen des Amyloids in der Darmschleimhaut, insbesondere in der Rektumschleimhaut.

Es wurde bei insgesamt 439 Patienten jeweils eine Rektumbiopsie untersucht, davon wiesen sieben Biopsien Amyloidablagerungen auf. Die Verteilung des Amyloids in den verschiedenen Darmwandschichten ist in Tabelle 2 dargestellt. Bei allen sieben untersuchten Amyloidosefällen waren Amyloidablagerungen in Blutgefäßwänden der Tela submucosa nachweisbar (Tab. 2; Abb. 3); teilweise waren aber auch neben kollagenen Fasern der Tela submucosa Amyloidablagerungen zu finden. Nur bei drei Fällen fand sich dagegen Amyloid neben den retikulären Fasern der Mucosa (Abb. 4). Für den Nachweis von Amyloidablagerungen hat die Rektumschleimhautuntersuchung eine umso größere Aussagekraft, je größer der Anteil der Tela submucosa in der Biopsie ist.

Lokalisation der Amyloidablagerungen	Häufigkeit (Anzahl der Fälle)
Mucosa	
Retikuläre Fasern	3
Kapillarwände	-
Muscularis mucosae	
Kollagene Fasern	-
Submucosa	
Kollagene Fasern	2
Blutgefäßwände	7

Tabelle 2: Häufigkeit und Lokalisation der Amyloidablagerungen in den verschiedenen Wandschichten des Rektums.

Bestandteile des entnommenen Gewebes	Anzahl der Fälle	%
Schleim mit einzelnen Zellkomplexen	7	1,6
Mucosa	62	14,1
Mucosa und Muscularis mucosae	23	5,2
Mucosa, Muscularis mucosae und Tela submucosa	347	79,1
Gesamtzahl:	439	100,0

Tabelle 3: In den untersuchten Saugbiopsien der Rektumwand enthaltene Schichten.

Die untersuchten 439 Rektumbiopsien enthielten, wie aus Tabelle 3 hervorgeht, folgende Gewebsanteile: In 14,1 % lag nur Mucosa vor; in 5,2 % war Mucosa und Muscularis mucosae vorhanden, und in 79,1 % waren Mucosa, Muscularis mucosae und Tela submucosa vorhanden. Nur diese letz-

ten Fälle besitzen einen diagnostischen Wert hinsichtlich der Frage nach Amyloidablagerungen.

4.22 Fehlermöglichkeiten bei der Interpretation der Untersuchungsbefunde.

Gelegentlich fanden sich in den untersuchten Rektumschleimhautbiopsien kongorotpositive Ablagerungen auf dem Epithel der Mucosa und im Bereich der seitlichen Biopsieränder der dort aufgerissenen Tela submucosa (Abb. 5). Die Lokalisation dieser kongorotpositiven Substanzen, die auch eine anomale grüne Polarisationsfarbe zeigten, legte den Verdacht nahe, daß es sich um Bestandteile des Darminhaltes oder um Stoffe, die mit dem Biopsiestück während der Entnahme zusammengekommen waren, handeln könnte. Im Kot lassen sich gelegentlich Bestandteile nachweisen, die sich mit Kongorot anfärben und eine anomale grüne Polarisationsfarbe zeigen (Abb. 6). Bei diesen Substanzen dürfte es sich in erster Linie um pflanzliche Strukturen handeln, da sich auch Zellulose mit Kongorot anfärbt (Tab. 4) und ebenfalls eine grüne anomale Polarisationsfarbe erkennen läßt. Dieses färberrische und polarisationsoptische Verhalten zeigen auch Zellstoff, Watte und Mull (Tab. 4).

Die genannten Stoffe können den Epithelzellen der Rektumschleimhaut aufgelagert sein und bei der Biopsie wahrscheinlich sogar zwischen Kollagenfaserbündeln der Tela submucosa verlagert werden. Bei flüchtiger Untersuchung können solche kongorotpositiven Substanzen, besonders wenn sie zwischen kollagenen Faserbündeln der Tela submucosa liegen, als Amyloidablagerungen fehlinterpretiert werden.

Untersuchtes Material	Anfärbung	Anomale Polarisations- farbe
Pflanze (roh)	+	+
Apfel (roh)	+	+
Banane (roh)	+	+
Kotbestandteile	+	+
Zellstoff	+	+
Watte	+	+
Mull	+	+

Tabelle 4: Anfärbbarkeit verschiedener Substanzen pflanzlicher Herkunft mit Kongorot.

4,23 Häufigkeit des Amyloidnachweises in der Rektumschleimhaut bei klinischem Verdacht auf Amyloidose.

Bei 63 von den insgesamt 439 Rektumschleimhautbiopsien bestand aufgrund der Anamnese (Tuberkulose, rheumatoide Arthritis, Osteomyelitis, Bronchiektasen und M. Waldenström) und der klinischen Untersuchungsbefunde der Verdacht auf eine Amyloidose. In sechs dieser Fälle konnte in der Rektumschleimhaut morphologisch Amyloid nachgewiesen werden. Das entspricht einer relativen Häufigkeit von 9,5 %. Demgegenüber wurden 376 Fälle untersucht, bei denen klinisch keine Anzeichen für eine Amyloidose bestanden. Morphologisch konnte nur in einem dieser Fälle Amyloid nachgewiesen werden; das entspricht einer relativen Häufigkeit von 0,26 %.

4,3 Amyloidosen bei bekannten Grundkrankheiten.

Amyloidosen bei rezidierten eitrigen Entzündungen, bei chronischen tuberkulösen Entzündungen und beim Plasmom-

zytom sind seit langem bekannt. Sie sollen hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

4,31 Amyloidosen bei rezidierten eitrigen oder tuberkulösen Entzündungen.

4,311 Obduktionsfälle.

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, wurden insgesamt fünf Fälle mit Amyloidose aus dieser Gruppe untersucht.

LN	Alter	Geschlecht	Vorkrankheit
112/65	69	männlich	Tuberkulose
706/65	52	weiblich	Bronchiektasen
729/65	62	männlich	Osteomyelitis
314/66	60	männlich	Bronchiektasen
1162/67	41	männlich	Tuberkulose

Tabelle 5: Zusammenstellung der Obduktionsfälle mit Amyloidose und rezidierten eitrigen oder tuberkulösen Entzündungen.

Von einem Teil der Fälle standen nicht mehr alle Organe für die Untersuchung zur Verfügung.

Amyloid war in den untersuchten Organen an einigen Gewebsstrukturen besonders häufig abgelagert.

So fanden sich in den Arteriolenwänden folgender Organe Amyloidablagerungen: in der Niere (Vas afferens, Vas efferens und Arteriolen des Nierenmarkes); in der Leber (Äste der A. hepatica im Periportalfeld); in der Nebenniere (Arteriolen des perisuprarenalen Fettgewebes und der Nebennierenrinde); in der Milz (Arteriolen der roten Pulpa); im Lymphknoten (Arteriolen in Mark und Rinde); im Magendarmtrakt (Arteriolen der Tela submucosa

und der Adventitia) und in den Arteriolen des Herzmuskelgewebes (Abb. 7, 8, 9, 9a, 9b).

Ablagerungen von Amyloid in Arterienwänden zeigten sich nur im Nierenmark, in den großen Ästen der A. hepatica der Leber, in den Follikelararterien der Milz und in den großen Arterien des Herzmuskelgewebes (Abb. 10, 11, 12). Bei allen Fällen zeigten sich Amyloidablagerungen in den Wänden von Venolen im Bereich des Nebennierenmarkes, in einem Fall in den Wänden von Ästen der V. portae der Leber, während die Zentralvenenwände und die Äste der Lebervenen immer frei von Amyloidablagerungen waren. Ablagerungen des Amyloids entlang der kollagenen Fasern fanden sich im Bereich der Milztrabekel, der Lymphknotentrabekel und der Tela submucosa des Magendarmtraktes.

Eine Ablagerung des Amyloids entlang der retikulären Fasern war in den Sinusoidwänden der Leber, den Sinusoidwänden der roten Milzpulpa, im Bereich der Nebennierenrinde und des Nebennierenmarkes, des Mesangiums der Nieren und der Mucosa des Magendarmtraktes nachzuweisen.

In allen fünf untersuchten Fällen waren erhebliche Amyloidablagerungen entlang der Basalmembran der Glomerula und der Basalmembranen des Tubulussystems der Nieren lokalisiert.

4,312 Rektumbiopsien.

Rektumbiopsien von Patienten mit diesen Vorerkrankungen wurden, wie aus Tabelle 6 hervorgeht, in 16 Fällen untersucht.

Lediglich bei einem Patienten mit Bronchiektasen konnten in der Rektumschleimhaut (Arteriolen der Tela submucosa) Amyloidablagerungen nachgewiesen werden. Bereits zum Zeitpunkt der Biopsie bestand bei diesem Patienten ein nephrotisches Syndrom.

Vorerkrankung	Häufigkeit des Nachweises von Amyloid in der Rektumschleimhaut	Anzahl der untersuchten Biopsien
Bronchiektasen	1	5
Osteomyelitis	-	4
Tuberkulose	2	6
Chronische Pyelonephritis	1	1

Tabelle 6: Anzahl der untersuchten Rektumbiopsien von Patienten mit Bronchiektasen, Osteomyelitis, Tuberkulose, chronischer Pyelonephritis und Nachweis von Amyloidablagerungen in der Rektumschleimhaut.

Bei zwei Patienten mit chronischer tuberkulöser Entzündung fanden sich Amyloidablagerungen in der Rektumschleimhaut. Bei einem dieser Patienten war Amyloid in den Arteriolenwänden der Tela submucosa und teilweise auch an retikulären Fasern der Mucosa abgelagert. Ein nephrotisches Syndrom war vor Entnahme der Biopsie klinisch gesichert worden. Von einem weiteren Patienten mit chronischer tuberkulöser Entzündung untersuchten wir Rektum- und Leberbiopsien. Im Rektum war Amyloid an den retikulären Fasern der Mucosa und in den Arteriolenwänden der Tela submucosa lokalisiert. In der Leber fanden sich Amyloidablagerungen in den Ästen der A.hepatica, in den Ästen der V.portae und ganz geringe Ablagerungen in einzelnen Stellen der Wand von Zentralvenen. An den retikulären Fasern der Sinusoidwände war Amyloid in breiten Bändern abgelagert (Abb.11). Acht Jahre vor Entnahme der Biopsie war bei diesem Patienten ein nephrotisches Syndrom festgestellt worden.

Bei den vier Patienten mit Osteomyelitis konnten in den Rektumbiopsien keine Amyloidablagerungen nachgewiesen werden.

Bei einer Patientin mit chronischer Pyelonephritis waren Amyloidablagerungen in den Wänden von Arterien und Arteriolen der Tela submucosa nachweisbar und interessanterweise bestand auch bei dieser Patientin vor Entnahme der Biopsie eine Proteinurie.

4,32 Amyloidose bei Plasmozytom und M. Waldenström.

4,321 Obduktionsfälle.

Es wurden insgesamt fünf Fälle mit Plasmozytom und zwei Fälle mit M. Waldenström untersucht. Alter und Geschlecht der Verstorbenen sind aus Tabelle 7 zu ersehen.

LN	Alter	Geschlecht	Erkrankung
176/65	61	männlich	Plasmozytom
104/66	42	weiblich	Plasmozytom
518/66	70	weiblich	Plasmozytom
1019/66	59	männlich	Plasmozytom
980/67	58	weiblich	Plasmozytom
1183/67	71	männlich	M. Waldenström
104/68	65	weiblich	M. Waldenström

Tabelle 7: Zusammenstellung der Obduktionsfälle mit Plasmozytom, M. Waldenström und Amyloidose.

Bei keinem der Plasmozytomfälle war in den untersuchten Organen (Niere, Lunge, Herz, Lymphknoten, Dünn- und Dickdarm, Leber, Milz, Zunge, Dura, Femurmark, Sternum,

Pankreas und Schädelknochen) Amyloid nachzuweisen. Bei den zwei Patienten mit M. Waldenström konnten wir in einem Fall eine ausgedehnte, generalisierte Amyloidose, in einem anderen Fall keine Amyloidablagerungen nachweisen. Eine bevorzugte Ablagerung des Amyloids war bei jenem Patienten in den Arteriolen (Milz, Nieren, Nebennieren, Leber, Haut, Lymphknoten, Schilddrüse, Hoden, Pankreas und Rektumschleimhaut) zu sehen. Weitere Ablagerungen fanden sich im Bereich kollagener Fasern der Haut, in der bindegewebigen Kapsel von Lymphknoten (Abb. 13), in der Kapsel von Schilddrüse und Nebennieren und besonders stark im Interstitium der Markkegel der Nieren (Abb. 14).

Ein weiterer Ablagerungstyp war in der Umgebung von retikulären Fasern nachweisbar, und zwar in der Nebennierenrinde und besonders an den retikulären Fasern des Fettgewebes (Abb. 15) verschiedener Lokalisation (Haut, perisuprarenales Fettgewebe und Fettgewebe in der Umgebung von Lymphknoten). Auffallenderweise waren die Glomerula der Nieren vollkommen frei von Amyloidablagerungen (Abb. 16), obwohl sich in den Arteriolenwänden des Markes und der Rinde Amyloid nachweisen ließ. Trotzdem bestand bei diesem Patienten klinisch eine geringe Proteinurie von 0,3 ⁰/oo Esbach.

4.322 Haut-Probeexzisionen

Von einer 65-jährigen Patientin untersuchten wir Hautgewebe und konnten erhebliche Amyloidablagerungen, knotenförmig im Korium angeordnet, nachweisen. Eine Probeexzision der Haut, die drei Jahre vorher untersucht wurde, war frei von Amyloidablagerungen. Zum Zeitpunkt des Nachweises von Amyloid in der Haut sprach kein klinischer Untersuchungsbefund für ein Plasmozytom, ob-

gleich gezielt danach gesucht wurde. Zwei Jahre später war ein Plasmozytom durch klinische Untersuchungen nachzuweisen.

4,4 Amyloidosen bei Bindegewbserkrankungen.

Nach Literaturangaben sollen bei Bindegewbserkrankungen vermehrt Amyloidosen auftreten.

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, wurden in den Jahren von 1965 bis 1968 elf Fälle mit Bindegewbserkrankungen obduziert.

LN	Alter	Geschlecht	Erkrankung
587/66	72	weiblich	Rheumatoide Arthritis
728/66	53	männlich	Rheumatoide Arthritis
212/67	57	weiblich	Rheumatoide Arthritis
672/67	74	weiblich	Rheumatoide Arthritis
1210/67	64	männlich	Rheumatoide Arthritis
883/68	68	männlich	Rheumatoide Arthritis
607/65	47	weiblich	Sklerodermie
1106/67	63	weiblich	Sklerodermie
222/68	59	weiblich	Sklerodermie
231/65	60	männlich	Dermatomyositis
1051/67	54	männlich	Lupus erythematoses

Tabelle 8: Zusammenstellung der obduzierten Fälle mit Bindegewbserkrankungen.

4,41 Rheumatoide Arthritis

4,411 Obduktionsfälle

Bei drei von den insgesamt sechs Obduktionsfällen mit rheumatoider Arthritis konnte mit der Färbemethode nach PUCHTLER und Mit. (1962) eine generalisierte Amyloidose, bei einem weiteren Fall konnten nur Amyloidablagerungen im Stratum synoviale der Gelenkkapsel nachgewiesen werden.

Bei den drei Fällen mit einer generalisierten Amyloidose fanden sich Amyloidablagerungen im Bereich der Basalmembran und der Fasern des Mesangiums im Glomerulum der Niere (Abb. 17).

Die häufigste Ablagerungsform war aber die in den Wänden der Arteriolen (in Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Hypophyse, Pankreas, Rektumwand und im Herzmuskel). Erstaunlicherweise war auch in den Arterien- und Arteriolenwänden der Schilddrüse Amyloid abgelagert.

In 103 untersuchten Schilddrüsen-Resektionspräparaten aus dem Eingangsmaterial konnten in keinem der Fälle Amyloidablagerungen nachgewiesen werden.

Amyloidablagerungen im Bereich von retikulären Fasern waren in der Mucosa des Rektums, im Bereich der roten Milzpulpa, der Nebennierenrinde, im parapankreatischen Fettgewebe und herdförmig im Bereich der Sinusoidwände der Leber zu sehen.

Zwischen kollagenen Fasern fanden sich Amyloidablagerungen nur im interstitiellen Bindegewebe der Nieren (Abb. 14).

Amyloidablagerungen im Bereich der Basalmembranen waren peritubulär in der Niere und interessanterweise bei einem Fall in der Bronchialschleimhaut nachweisbar (Abb. 18, 19).

Bei einem weiteren Fall von rheumatoider Arthritis fanden sich Amyloidablagerungen nur in den Arteriolenwänden im Bereich der Gelenkkapsel des Kniegelenkes. Alle übrigen Organe waren frei von Amyloid.

4,412 Rektumbiopsien

Es wurden fünf Rektumbiopsien von Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht. Alter und Geschlecht der Erkrankten gehen aus Tabelle 9 hervor.

JN	Alter	Geschlecht	Erkrankung
K 2907/67	59	männlich	Rheumatoide Arthritis
86/68	40	weiblich	Rheumatoide Arthritis
178/68	38	männlich	Rheumatoide Arthritis
258/68	67	weiblich	Rheumatoide Arthritis
K 1798/68	79	weiblich	Rheumatoide Arthritis

Tabelle 9: Zusammenstellung von Patienten mit rheumatoider Arthritis, deren Rektumbiopsien auf Amyloidablagerungen untersucht wurden.

Vier Biopsien waren frei von Ablagerungen, in einer Biopsie konnten wir Amyloid nachweisen. Es handelt sich hierbei um eine 79-jährige Patientin, bei der seit 20 Jahren ein chronischer Gelenkrheumatismus bekannt ist. Die Patientin kam wegen extrem hoher BSG, Eisenmangelanämie und Kachexie in klinische Behandlung, ohne daß in letzter Zeit noch akute Schübe einer rheumatoiden Arthritis beobachtet wurden. Eine Proteinurie, die klinisch auf das Vorliegen einer Nierenamyloidose hinweisen würde, besteht nicht. Bei der polarisations-

optischen Untersuchung fanden sich geringgradige Amyloidablagerungen in den Arteriolenwänden der Tela submucosa.

4,413 Membrana synovialis

Operativ entferntes Gelenkkapselgewebe bei rheumatoider Arthritis wurde mit der Färbemethode nach PUCHTLER und Mit. (1962) in sechs Fällen untersucht. Alter und Geschlecht der Erkrankten gehen aus Tabelle 10 hervor.

<u>JN</u>	<u>Alter</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Erkrankung</u>
3859/65	65	weiblich	Rheumatoide Arthritis
K 1870/67	22	weiblich	Rheumatoide Arthritis
4243/67	51	weiblich	Rheumatoide Arthritis
558/68	79	männlich	Rheumatoide Arthritis
1085/68	42	männlich	Rheumatoide Arthritis
1571/68	75	weiblich	Rheumatoide Arthritis

Tabelle 10: Zusammenstellung der Patienten mit rheumatoider Arthritis, bei denen eine Probeexzision aus der Synovialmembran entnommen und auf Amyloidablagerungen untersucht wurde.

Bei zwei der untersuchten sechs Gelenkkapselgewebstücke konnten Amyloidablagerungen nachgewiesen werden. Das Amyloid war in den Kapillärwänden der Zotten der proliferierten Membrana synovialis abgelagert.

4.414 Periartikuläre Rheumaknoten

15 periartikuläre Rheumaknoten von Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden auf Amyloidablagerungen untersucht. In keinem der Fälle konnten Amyloidablagerungen nachgewiesen werden.

Alter und Geschlecht der Patienten gehen aus Tabelle 11 hervor.

<u>JN</u>	<u>Alter</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Erkrankung</u>
K 3076/64	26	männlich	Rheumatoide Arthritis
K 2244/65	30	männlich	Rheumatoide Arthritis
K 1632-33 /66	43	männlich	Rheumatoide Arthritis
K 2119/66	45	weiblich	Rheumatoide Arthritis
K 1939/67	43	männlich	Rheumatoide Arthritis
2518/67	69	weiblich	Rheumatoide Arthritis
2527/67	57	weiblich	Rheumatoide Arthritis
K 3159/67	51	weiblich	Rheumatoide Arthritis
K 3336/67	46	weiblich	Rheumatoide Arthritis
K 4893/67	35	männlich	Rheumatoide Arthritis
K 5105/67	56	weiblich	Rheumatoide Arthritis
K 5250-51 /67	44	weiblich	Rheumatoide Arthritis
K 3169/68	36	männlich	Rheumatoide Arthritis

Tabelle 11: Zusammenstellung der Patienten mit rheumatoider Arthritis, bei denen periartikuläre Knoten entnommen und auf Amyloidablagerungen untersucht wurden.

4,42 Amyloidose bei Sklerodermie

4,421 Obduktionsfälle

Es wurden drei Frauen mit Sklerodermie im Alter zwischen 47 und 63 Jahren obduziert (Tab. 12).

LN	Alter	Geschlecht	Erkrankung
607/65	47	weiblich	Sklerodermie
1106/67	63	weiblich	Sklerodermie
222/68	59	weiblich	Sklerodermie

Tabelle 12: Zusammenstellung der obduzierten Fälle mit Sklerodermie.

In einem der Fälle hatte nur die kutane Form dieser Erkrankung bestanden, in zwei Fällen war es zur Mitbeteiligung innerer Organe (Lunge, Oesophagus) gekommen. Obwohl Milz, Herz, Leber, Nieren, Nebennieren, Oesophagus, Magen, Dünndarm, Lunge, Haut, Lymphknoten, Zunge, Knochen, Femoralgefäße, Skelettmuskulatur und Schilddrüse untersucht wurden, konnten wir in keinem der Gewebstücke Amyloid nachweisen.

4,422 Hautbiopsien bei Sklerodermie

23 Biopsien aus der Haut, eine Biopsie aus der Skelettmuskulatur und eine Biopsie aus der Leber von Patienten mit Sklerodermie wurden mit der Färbemethode nach PUCHTLER und Mit. (1962) auf Amyloidablagerungen untersucht. In keinem der Fälle konnte Amyloid nachgewiesen werden.

4,43 Amyloidose bei Dermatomyositis

4,431 Obduktionsfälle

Ein Patient im Alter von 60 Jahren, bei dem sich kurz vor dem Tode eine Dermatomyositis acuta entwickelt hatte, wurde von uns obduziert.

In Lunge, Milz, Nieren, Nebennieren, Magen, Dickdarm, Haut, Schilddrüse, Hypophyse, Hoden, Plexus brachialis, Wirbelkörper und Skelettmuskulatur konnten wir keine Amyloidablagerungen nachweisen.

4,432 Hautbiopsien bei Dermatomyositis

Neun Biopsien aus der Haut und fünf Biopsien aus der Skelettmuskulatur von Patienten mit Dermatomyositis wurden von uns untersucht; Amyloidablagerungen konnten wir jedoch nicht finden.

4,44 Amyloidose bei Lupus erythematoses

4,441 Obduktionsfälle

Von einem 54-jährigen Patienten mit Lupus erythematoses wurden Lunge, Leber, Herz, Nieren, Milz, Haut, Dickdarm, Knochenmark und Lymphknoten untersucht. In keiner der untersuchten Gewebeproben konnten wir Amyloid nachweisen.

4.442 Hautbiopsien

Von Patienten mit Lupus erythematodes wurden 21 Biopsien aus der Haut auf Amyloidablagerungen untersucht. In keinem der Fälle fanden wir Amyloid. Auch von Patienten mit anderen Bindegewebserkrankungen der Haut, wie Erythema nodosum, Lichen myxematodes, Lichen amyloidosus und Lichen sclerosus et atrophicus untersuchten wir acht Biopsien. In keinem der Hautgewebsstücke fanden wir Amyloid.

4.5 Amyloidablagerungen beim Karpaltunnelsyndrom

Wie in der Literatur beschrieben, ist bei Patienten mit diesem Krankheitsbild oft Amyloid nachgewiesen worden. Wir untersuchten daraufhin von fünf Patienten mit klinisch gesichertem Karpaltunnelsyndrom Gewebe aus dem Lig. carpi transversum. Alter und Geschlecht der Patienten sind aus Tabelle 13 zu ersehen. In einem Fall war Amyloid zwischen den kollagenen Fasern des Lig. carpi transversum lokalisiert.

JN	Alter	Geschlecht	Erkrankung
1929/68	40	männlich	Karpaltunnelsyndrom
2150/68	28	weiblich	Karpaltunnelsyndrom
3934/68	36	weiblich	Karpaltunnelsyndrom
K 1650/68	56	weiblich	Karpaltunnelsyndrom
K 4565/68	39	weiblich	Karpaltunnelsyndrom

Tabelle 13: Zusammenstellung der Patienten mit klinisch gesichertem Karpaltunnelsyndrom, bei denen eine Biopsie aus dem Lig. carpi transversum entnommen und auf Amyloidablagerungen untersucht wurde.

4,6 Amyloidablagerungen als Altersveränderungen

4,61 Amyloidablagerungen im Herzen

In einer ersten Untersuchungsreihe untersuchten wir von 96 Patienten, die zwischen dem 60. und 90. Lebensjahr verstorben waren, den rechten und linken Herzventrikel. Die Altersverteilung dieser Fälle geht aus Tabelle 14 hervor.

Anzahl der Fälle	Geschlecht		Alter
	männlich	weiblich	
1	1	-	60 - 65 Jahre
11	8	3	66 - 70 Jahre
46	24	22	71 - 75 Jahre
27	15	12	76 - 80 Jahre
9	5	4	81 - 85 Jahre
2	1	1	86 - 90 Jahre

Tabelle 14: Zusammenstellung der obduzierten Fälle, bei denen Herzmuskelgewebe entnommen und auf Amyloidablagerungen untersucht wurde.

In zwei Fällen (2,1 %) war Amyloid an kollagene Fasern zwischen den Herzmuskelfasern angelagert. In einem dieser beiden Fälle fand sich zusätzlich noch Amyloid in den Wänden von Arterien und Arteriolen im interstitiellen Bindegewebe des Herzens und in der Lunge (Basalmembran der Bronchien) (Abb. 19).

Die übrigen Organe (Milz, Nieren, Leber, Lunge, Pankreas, Schilddrüse, Lymphknoten und Knochen) zeigten keine Amyloidablagerungen.

Somit konnte eine generalisierte Amyloidose ausgeschlossen werden. Um die Verteilung des Amyloids im Herzen besser studieren zu können, untersuchten wir in einer zweiten Untersuchungsreihe Herzohr, Vorhof- und Ventrikelwand, jeweils des rechten und linken Herzens getrennt. Diese Untersuchungsreihe umfaßte 26 Herzen von Personen im Alter zwischen 58 und 84 Jahren. In 42,3 % der Fälle konnten wir Amyloid im Herzen nachweisen. Alter und Geschlecht der Verstorbenen sind aus Tabelle 15 zu ersehen.

LN	Geschlecht	Alter in Jahren	Amyloidablagerungen
705/68	männlich	58	-
671/68	weiblich	59	+
532/68	männlich	60	-
682/68	männlich	60	+
639/68	männlich	61	-
696/68	männlich	62	-
518/68	männlich	63	+
519/68	männlich	63	-
554/68	männlich	63	-
565/68	männlich	64	-
566/68	männlich	65	-
643/68	weiblich	66	-
674/68	weiblich	66	-
533/68	männlich	67	-
537/68	männlich	67	+
543/68	männlich	67	+
703/68	weiblich	68	+
686/68	weiblich	69	+
712/68	weiblich	69	+
521/68	weiblich	70	-
663/68	weiblich	71	-

LN	Geschlecht	Alter in Jahren	Amyloidablagerungen
677/68	weiblich	71	+
678/68	weiblich	74	-
688/68	männlich	76	+
524/68	männlich	78	-
698/68	männlich	84	+

Tabelle 15: Zusammenstellung der obduzierten Fälle, bei denen Gewebe aus dem Herzohr, Vorhof und Ventrikel, jeweils des rechten und linken Herzens, entnommen und auf Amyloidablagerungen untersucht wurde.

Die Lokalisation der Amyloidablagerungen geht aus Tabelle 16 hervor.

Lokalisation der Amyloidablagerungen	Häufigkeit der Fälle mit Amyloidablagerungen	Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle (%)	Häufigkeit bezogen auf alle Fälle mit Amyloidablagerungen (%)
<u>Linkes Herz</u>			
Herzohr	10	38,5	90,9
Vorhof	5	19,2	45,5
Ventrikel	1	3,8	9,1
<u>Rechtes Herz</u>			
Herzohr	4	15,4	36,4
Vorhof	2	7,7	18,2
Ventrikel	0	0,0	0,0
Gesamtzahl:	11	42,3	100,0

Tabelle 16: Lokalisation der Amyloidablagerungen im Herzen von 26 untersuchten Obduktionsfällen (Alter über 60 Jahre).

Am häufigsten war im linken Herzohr (38,5 %) Amyloid nachzuweisen. Dann folgte der linke Vorhof (19,2 %), das rechte Herzohr (15,4 %), der rechte Vorhof (7,7 %) und schließlich der linke Ventrikel (3,8 %). Im rechten Ventrikel wurde niemals Amyloid nachgewiesen.

Von den 11 Amyloid-positiven Fällen wurden dann Lunge, Hoden, Prostata, Gehirn, Leber, Nieren, Nebennieren, Schilddrüse, Milz, Mamma, Uterus und Lymphknoten auf Amyloidablagerungen untersucht, um festzustellen, ob eine generalisierte Amyloidose vorliegt. Nur in der Lunge (Alveolenwände) eines Falles (LN 698/68), (Abb.20) und in den Pankreasinseln eines weiteren Falles (LN 677/68) konnten wir Amyloid nachweisen.

In allen 11 Herzen war das Amyloid an kollagene Fasern des interstitiellen Bindegewebes der Herzmuskulatur angelagert (Abb. 21), die Gefäßwände selbst waren immer frei von Amyloid.

Nach der van Gieson-Färbung zeigten diese 11 Amyloidosefälle im Herzmuskelgewebe eine gegenüber den negativen Fällen starke Herzmuskelverschwielung (Abb. 22). Das Amyloid war besonders an den kollagenen Fasern dieses Schwiellengewebes abgelagert.

4,62 Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas

Von 74 Obduktionsfällen (Alter zwischen 58 und 86 Jahren) untersuchten wir das Pankreas auf Amyloidablagerungen. Alter und Geschlecht der obduzierten Fälle ist in Tabelle 17 angegeben.

In sieben Fällen (9,1 %) fanden wir Amyloid in den Langerhansschen Inseln; in einem der positiven Fälle (LN 677/68) war zusätzlich noch Amyloid im Herzen, speziell im linken und rechten Herzohr und im linken Herz-

vorhof lokalisiert. Eine generalisierte Amyloidose konnte jedoch in keinem der positiven Fälle nachgewiesen werden.

LN	Geschlecht	Alter in Jahren	Amyloidablagerungen
705/68	männlich	58	-
671/68	weiblich	59	-
682/68	männlich	60	-
532/68	männlich	60	-
639/68	männlich	61	-
696/68	männlich	62	-
518/68	männlich	63	-
519/68	männlich	63	-
554/68	männlich	63	-
565/68	männlich	64	-
566/68	männlich	65	-
674/68	weiblich	66	-
537/68	männlich	67	-
543/68	männlich	67	-
686/68	weiblich	69	-
712/68	weiblich	69	-
521/68	weiblich	70	+
444/68	männlich	70	-
156/67	weiblich	70	-
569/67	weiblich	70	-
671/67	weiblich	70	-
1126/67	weiblich	70	-
1188/67	männlich	70	-
133/67	männlich	71	-
1166/67	weiblich	71	-
1238/67	männlich	71	+
1391/67	männlich	71	-
182/68	weiblich	71	-

LN	Geschlecht	Alter in Jahren	Amyloidablagerungen
203/68	weiblich	71	-
325/68	männlich	71	-
361/68	weiblich	71	-
407/68	männlich	71	-
480/68	männlich	71	-
484/68	weiblich	71	-
663/68	weiblich	71	-
677/68	weiblich	71	+
349/67	weiblich	72	-
526/67	weiblich	72	-
753/67	weiblich	72	-
1355/67	männlich	72	-
87/68	weiblich	72	-
678/68	weiblich	72	-
525/67	männlich	73	-
651/67	männlich	73	-
878/67	männlich	73	-
901/67	weiblich	73	+
1086/67	männlich	73	-
1097/67	weiblich	73	-
529/67	männlich	74	-
1453/67	männlich	74	-
26/68	weiblich	74	-
85/68	weiblich	74	-
158/68	weiblich	74	+
692/67	weiblich	76	-
1073/67	männlich	76	-
450/68	männlich	76	-
688/68	männlich	76	-
743/67	männlich	77	-
873/67	männlich	77	-
459/68	weiblich	77	+
463/68	männlich	77	-

LN	Geschlecht	Alter in Jahren	Amyloidablagerungen
635/67	weiblich	78	-
819/67	männlich	78	-
524/68	männlich	78	-
734/67	männlich	79	-
4/68	männlich	80	-
983/67	weiblich	81	-
1254/67	männlich	81	-
522/67	weiblich	82	-
974/67	männlich	82	-
293/68	weiblich	82	+
533/68	weiblich	82	-
260/68	weiblich	84	-
37/68	weiblich	87	-

Tabelle 17: Zusammenstellung der obduzierten Fälle mit verschiedenen Todesursachen, bei denen Pankreasgewebe auf Amyloidablagerungen untersucht wurde.

Von den sieben Fällen mit Amyloidablagerungen bestand in zwei Fällen zu Lebzeiten ein Diabetes mellitus. Von den 67 Fällen ohne Amyloidablagerungen bestand in 10 Fällen ein Diabetes mellitus.

4,63 Amyloidablagerungen im Rektum

Von 439 Patienten mit den verschiedensten Grundkrankheiten wurden Rektumbiopsien entnommen und auf Amyloidablagerungen untersucht (wie bereits in 4,23 angegeben). In nur 63 Fällen (14,4 %) bestand klinisch der Verdacht auf eine Amyloidose; in sechs dieser Fälle konnten wir

Amyloid nachweisen. Bei den verbleibenden 376 Fällen wurde mittels der Rektumbiopsie nach malignem Tumor, Polypen, Proktitis, Colitis ulcerosa, Panarteriitis nodosa und Morbus Whipple gefahndet. In einem dieser Fälle, bei dem Tumorverdacht bestand, wurde Amyloid nachgewiesen. Alter und Geschlecht der Patienten sowie die Lokalisation der Amyloidablagerungen sind aus Tabelle 18 zu ersehen.

Alter (Jahre)	Anzahl der Fälle	Geschlecht		Anzahl der positiven Fälle	Lokalisation der Amyloidablagerungen ⁺			
		♂	♀		1	2	3	4
10-15	4	3	1	-	-	-	-	-
16-20	9	4	5	-	-	-	-	-
21-25	11	6	5	-	-	-	-	-
26-30	32	23	9	-	-	-	-	-
31-35	34	20	14	-	-	-	-	-
36-40	29	18	11	1	-	+	-	-
41-45	35	23	12	2	+	+	-	-
46-50	35	17	18	1	-	+	-	-
51-55	51	37	14	-	-	-	-	-
56-60	45	34	11	-	-	-	-	-
61-65	55	36	19	1	-	+	-	-
66-70	45	25	20	-	-	-	-	-
71-75	27	18	9	1	+	+	+	+
76-80	24	18	6	1	-	-	-	+
81-85	2	1	1	-	-	-	-	-
86-90	1	-	1	-	-	-	-	-
Summe:	439	283	156	7				

⁺ 1 = Retikuläre Fasern der Mucosa; 2 = Arteriolen, 3 = Venolen und 4 = Kollagene Fasern der Tela submucosa.

Tabelle 18: Nach dem Lebensalter geordnete Zusammenstellung von Patienten mit verschiedenen Grundkrankheiten, bei denen eine Biopsie aus dem Rektum entnommen wurde und auf Amyloidablagerungen untersucht wurde.

	A	B	C	D	E	F	G	H	J							
Glatte Muskula- tur (Magen)	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+
Skelettmuskula- tur	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+
Kollagene Fasern:																
Tela submucosa (Rektum)	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
Tela submucosa (Magen)	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+
Muskulatur (Perimys. int.)	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+
Periartikulä- res Gewebe.	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+
Herzklappen	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Fibrinoid	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+
Elast. Fasern (Herzklappe)	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Eiweiß in Tubu- luslumina der																
Niere	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Amyloidniere	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Prostatasteine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+
Corpora amylacea:																
Lunge	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Plexus chorioi- deus	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+

Tabelle 1: Vergleich der Anfärbbarkeit verschiedener Gewebsstrukturen und des Auftretens einer anomalen Polarisationsfarbe nach Verwendung mehrerer Modifikationen der Kongorotfärbung.

Anmerkung: Unter den Buchstaben zeigt die erste Spalte das Ergebnis der Anfärbung, die zweite Spalte das Auftreten einer anomalen Polarisationsfarbe an.

Erläuterung der Buchstabensymbole: s.S. 37.

Erläuterung der Buchstabensymbole der Tabelle 1 (S. 36).

- A = Kongorotfärbung nach BENNHOLD (1922).
(Alkoholdifferenzierung ohne Wasser).
- B = Kongorotfärbung nach BENNHOLD (1922).
(Zuerst Wässerung, dann Alkoholdifferenzierung).
- C = Kongorotfärbung nach BENNHOLD (1922), zitiert in
ROULET (1948).
- D = Kongorotfärbung nach HIGHMAN (1946).
(1 Min. Alkoholdifferenzierung).
- E = Kongorotfärbung nach PUCHTLER u. Mit. (1962).
(Differenzierung in unvergälltem absolutem Äthylal-
kohol).
- F = Kongorotfärbung nach PUCHTLER u. Mit. (1962).
(Differenzierung in vergälltem absolutem Äthylal-
kohol).
- G = Kongorotfärbung nach PUCHTLER u. Mit. (1962).
(Differenzierung in absolutem Propylalkohol).
- H⁺ = Kongorotfärbung nach MISSMAHL (1963).
(Differenzierung mit 70%igem Alkohol).
- J = Kongorotfärbung nach MISSMAHL (1963).
(Differenzierung mit Wasser für 3 Min.).

⁺Bei dieser Kongorotfärbung wurden die kollagenen Fasern
im periartikulären Gewebe und das Fibrinoid besonders
stark angefärbt.

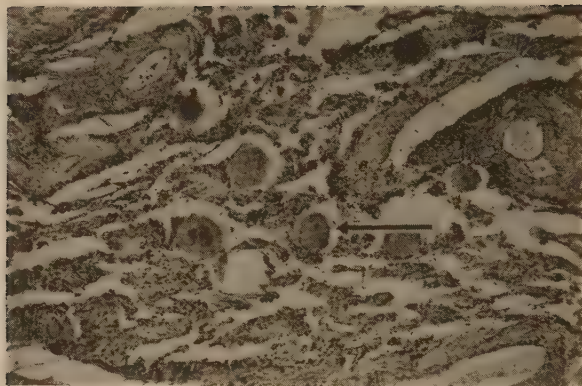


Abb. 1: Corpora amylacea in der Lunge. LN 726/66
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 84fach.

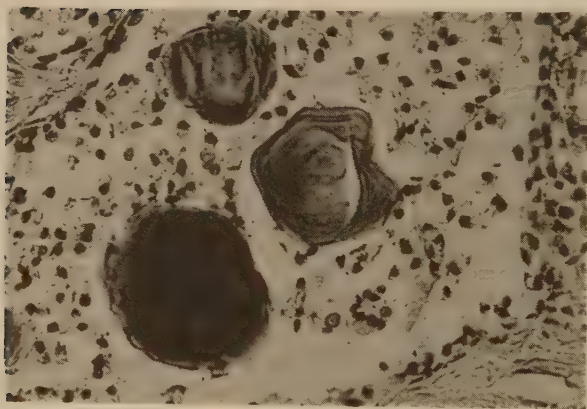


Abb. 2: Prostatasteine. LN 543/68
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

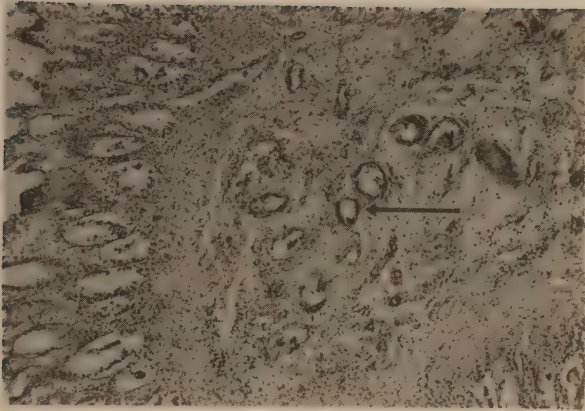


Abb. 3: Amyloidablagerungen in den Gefäßwänden der
Tela submucosa des Rektums. LN 212/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 84fach.

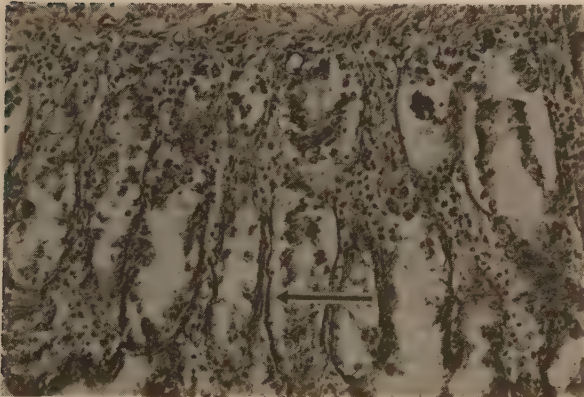


Abb. 4: Amyloidablagerungen an den retikulären Fasern
der Mukosa des Rektums. LN 212/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

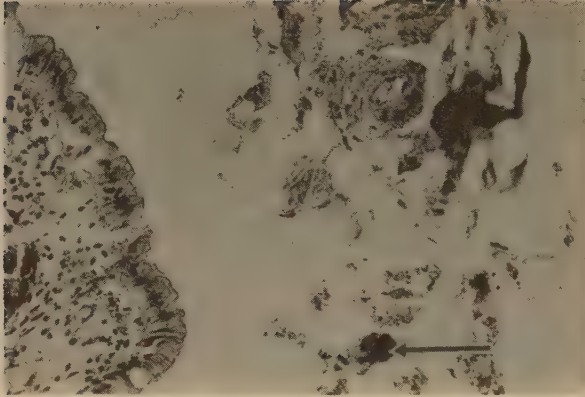


Abb. 5: Zellstoff-Artefakt an den seitlichen Biopsierändern des Rektums. JN K 2690/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

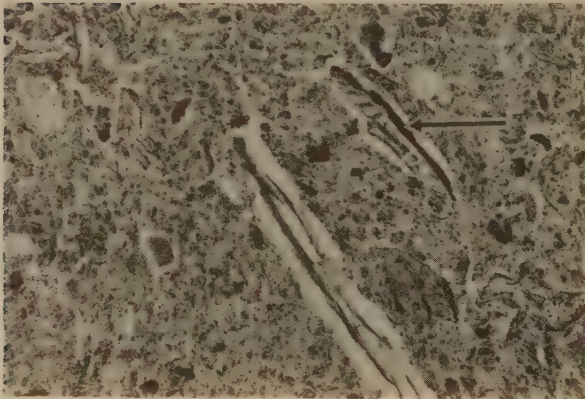


Abb. 6: Faeces.
Färbung: Kongorot. Vergr.: 211fach.

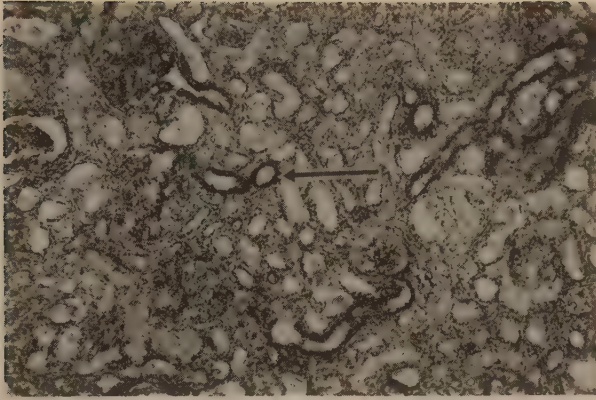


Abb. 7: Amyloidablagerungen in den Arteriolenwänden
der Niere. LN 314/66
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 84fach.

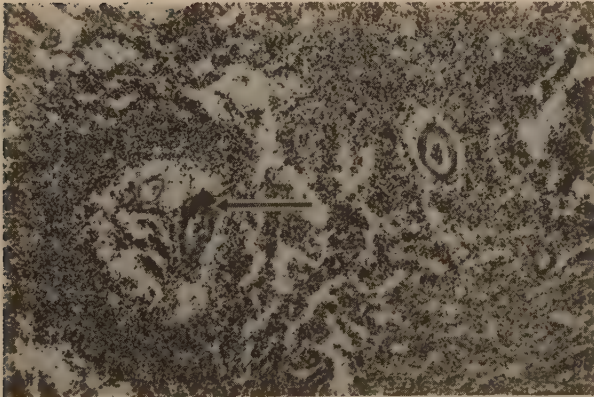


Abb. 8: Amyloidablagerungen in den Arteriolenwänden
des Lymphknotens. LN 729/65
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 84fach.

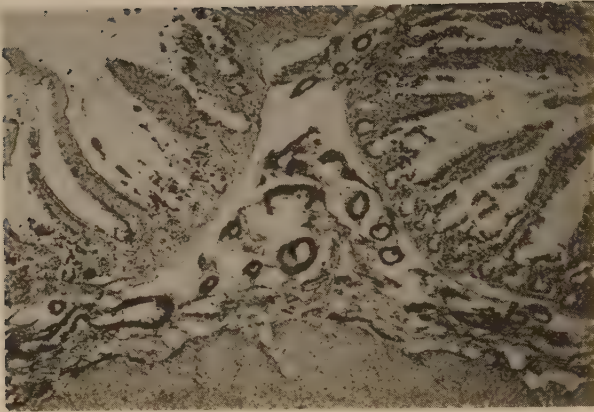


Abb. 9: Amyloidablagerungen in den Arteriolenwänden
der Tela submucosa des Dickdarms. LN 1162/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 34fach.

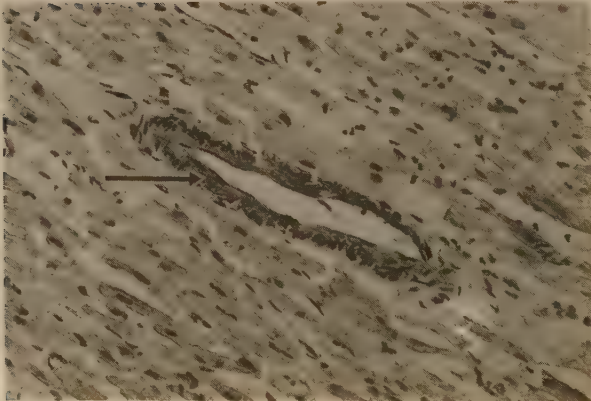


Abb. 10: Amyloidablagerung in der Wand einer Arterie
im Herzmuskelgewebe. LN 1162/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

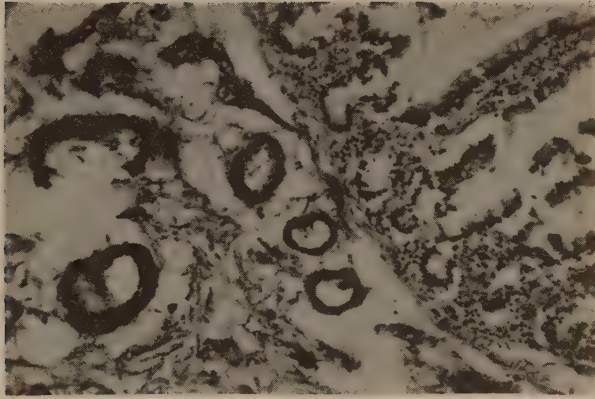


Abb. 9a: Amyloidablagerungen in den Arteriolenwänden
der Tela submucosa des Rektums. LN 1162/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 84fach.



Abb. 9b: Amyloidablagerungen in den Arteriolenwänden
der Tela submucosa des Rektums. LN 1162/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 84fach.
Aufnahme: Ortholux-Pol, Fa. E. Leitz, Wetzlar.

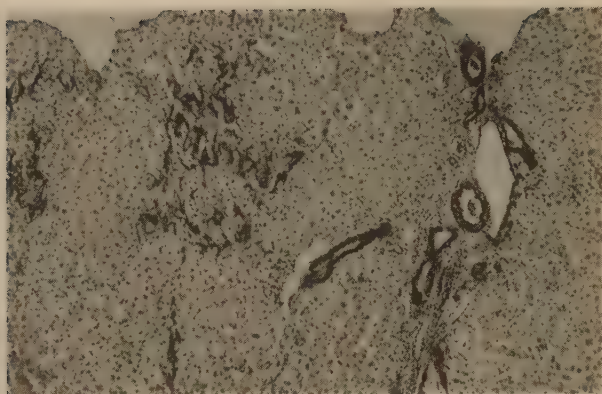


Abb. 11: Amyloidablagerungen in den Wänden der Äste der A. hepatica und an den retikulären Fasern der Sinusoidwände der Leber. JN K 3816-18/68
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 84fach.

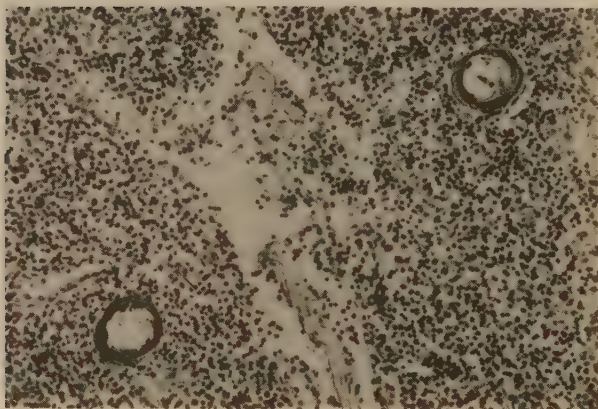


Abb. 12: Amyloidablagerungen in der Wand von Follikelarterien der Milz. LN 314/66
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

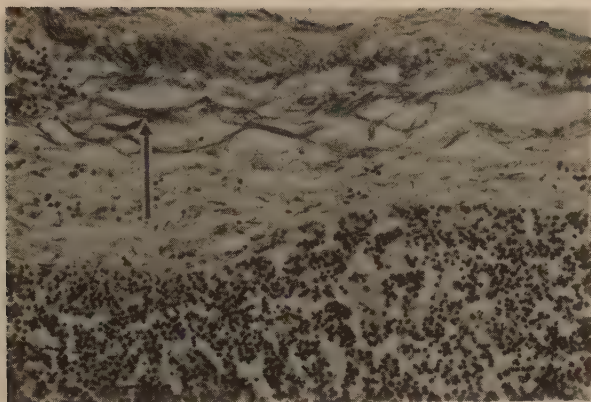


Abb. 13: Amyloidablagerungen an den kollagenen Fasern
der Lymphknotenkapsel. LN 1183/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

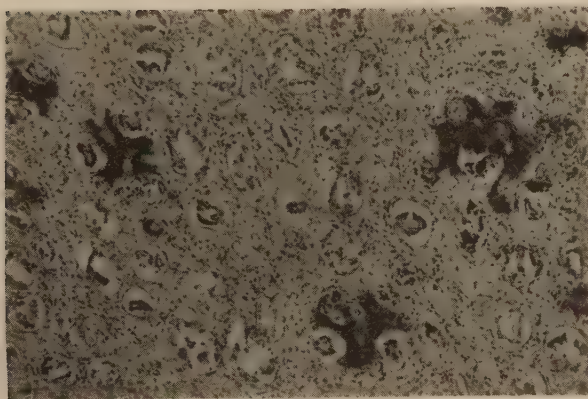


Abb. 14: Amyloidablagerungen im Interstitium der Mark-
kegel der Niere. LN 1183/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 84fach.

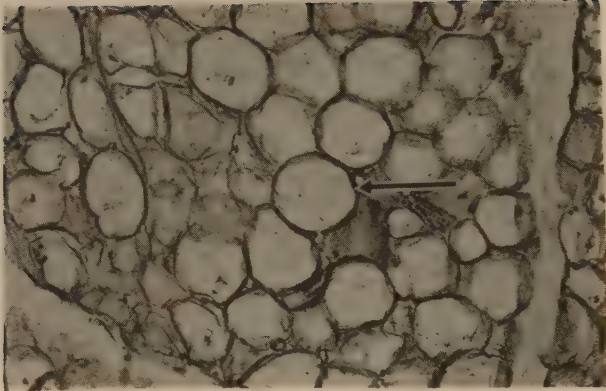


Abb. 15: Amyloidablagerungen an den retikulären Fasern
des Fettgewebes in der Umgebung eines Lymph-
knotens. LN 1183/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

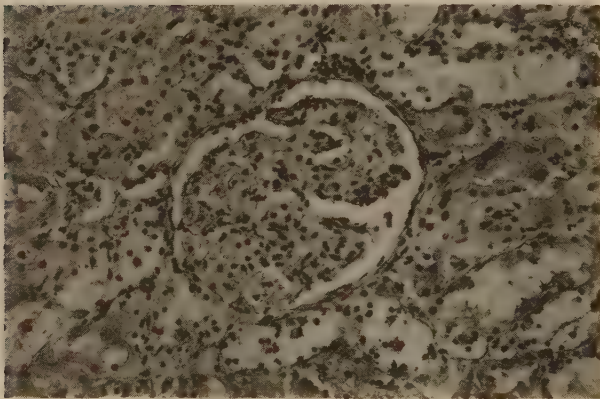


Abb. 16: Glomerulum der Niere ohne Amyloidablagerungen.
LN 1183/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

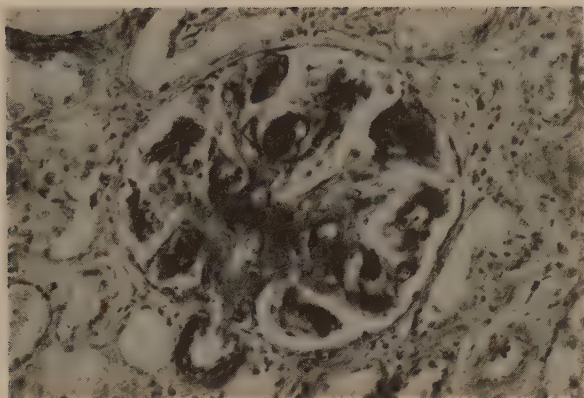


Abb. 17: Amyloidablagerungen im Bereich der Basalmembran und der Fasern des Mesangiums im Glomerulum der Niere. LN 212/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

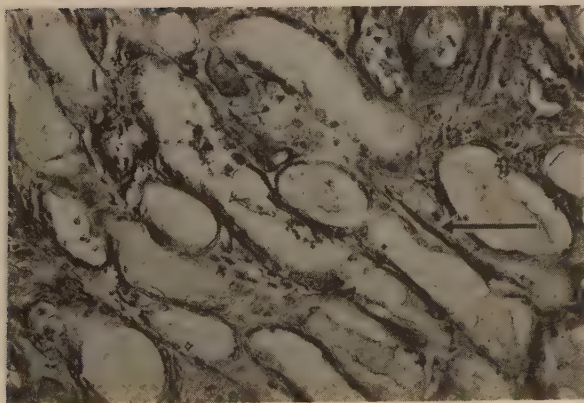


Abb. 18: Amyloidablagerungen an den peritubulären Basalmembranen der Niere. LN 212/67
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

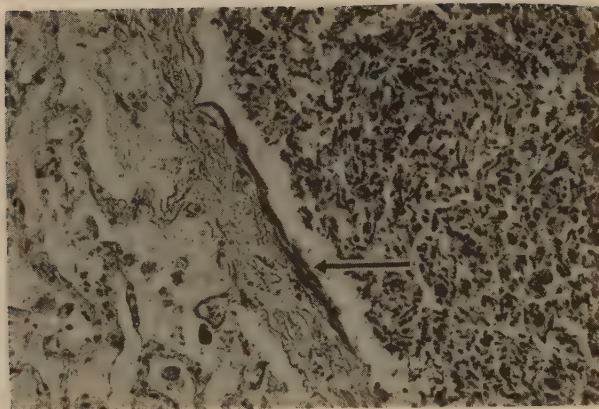


Abb. 19: Amyloidablagerungen an der Basalmembran der Bronchialschleimhaut. LN 728/66
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.

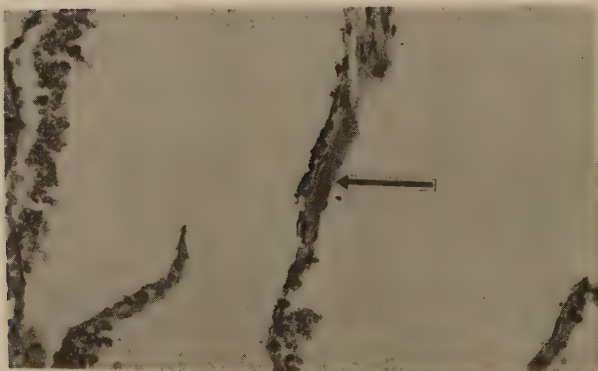


Abb. 20: Amyloidablagerungen in der Wand der Lungenalveolen. LN 698/68
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.



Abb. 21: Amyloidablagerungen an den kollagenen Fasern
des interstitiellen Bindegewebes zwischen den
Herzmuskelfasern. LN 537/68
Färbung: Kongorot-Hämalaun. Vergr.: 211fach.



Abb. 22: Bindegewebsschwielen im linken Herzvorhof.
LN 698/68
Färbung: van Gieson. Vergr.: 34fach.

5.0 Diskussion

Die Diagnose einer Amyloidose hatte früher nur akademisches Interesse. Da heute jedoch Therapiemöglichkeiten der Amyloidosen diskutiert werden, besteht die Notwendigkeit nach der Suche sicherer diagnostischer Verfahren.

5.1 Struktur und chemische Zusammensetzung des Amyloids

Genaue Angaben über die Feinstruktur und chemische Zusammensetzung des Amyloids konnten erst in den letzten Jahren gewonnen werden. COHEN und CALKINS (1959), LETTERER, CAESAR und VOGT (1960) sowie CAESAR (1961, 1965) wiesen erstmalig mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen die fibrilläre Feinstruktur des Amyloids nach. Der Feinaufbau der Amyloidfibrille wird nach BENDITT und ERIKSEN (1966) folgendermaßen angegeben: Der durchschnittliche Durchmesser der einzelnen Fibrillen beträgt $102 \pm 5 \text{ \AA}$. Die mittlere Länge der Amyloidfibrillen wird mit $2300 \text{ \AA}$ ($600 \text{ \AA} - 6200 \text{ \AA}$) angegeben (BRUNS, 1967). Die Fibrillen zeigen periodische paarige elektronendichte Banden in einem durchschnittlichen Abstand von $40 \text{ \AA}$. Diese Banden stellen scheibenförmige Segmente dar, die aus fünf globulären Proteinbausteinen in pentagonaler Anordnung gebildet werden. Diese Bausteine haben einen Durchmesser von $37 \text{ \AA}$ und ein mittleres Molekulargewicht von 13.500. Es handelt sich bei ihnen entweder um einen einheitlichen Eiweißkörper (Sephadex-Chromatografie) oder um ein Gemisch von fast gleichgroßen Eiweißkörpern (Stärke-Gel-Elektrophorese). Der IEP liegt bei einem pH von 4,5. Die biochemische Analyse konnte erst nach elektronenoptischer Kontrolle isolierter und optimal gereinigter

Amyloidfasern durchgeführt werden. Die gereinigte Amyloidfibrillenfraktion von BENDITT und ERIKSEN (1966) bestand zu 90,2 % aus Aminosäuren. Auffallend war ein hoher Gehalt an Tryptophan (2,9 %) und das Fehlen von Cystein und Cystin. COHEN (1966) wies bei seiner Analyse von gereinigten Amyloidfibrillen ausschließlich Proteinbausteine nach und betonte besonders das vollständige Fehlen von Hydroxyprolin. Aus ungereinigten Amyloidkomplexen isolierte Baustoffe, wie Kohlenhydrate und Lipide, sind Kontaminationen der Grundsubstanz. Gleiches gilt für histochemisch nachgewiesene Glykoproteine, saure Mucopolysaccharide und Fette (BRUNS, 1967).

5.2 Diagnose der Amyloidose

Die Diagnosestellung ist umso notwendiger, da nach den Untersuchungen von RUKAVINA und Mit. (1956) nur 26 % der Fälle von Amyloidose intravital diagnostiziert wurden.

Die früher häufig in der Klinik angewandte Kongorotprobe (BENNHOLD, 1922) ist weitgehend verlassen und durch bioptische Untersuchungen ersetzt worden.

5.21 Entnahmestellen für bioptische Untersuchungen

Es wurden in der Literatur verschiedene Entnahmestellen für bioptische Untersuchungen angegeben:

5.211 Nierenbiopsien (HEPTINSTALL und JOCKES, 1960)

Die Niere ist das Organ, das am häufigsten bei generalisierten Amyloidosen (primäre Amyloidosen: 35 %; sekundäre Amyloidosen: 100 %, SYMMERS, 1956) Amyloidablagerungen aufweist. Es muß jedoch berücksichtigt

werden, daß Nierenbiopsien nicht ganz ungefährlich sind und zur Diagnose einer Amyloidose erst herangezogen werden sollten, wenn andere biopsische Untersuchungsverfahren versagt haben.

5,212 Knochenmarkbiopsien (CONN und SUNBERG, 1961; GARDNER, 1965)

5,213 Lymphknotenbiopsien (MACKENZIE, 1963)

5,214 Gelenkkapselbiopsien

Die Gelenkkapselbiopsien halten wir als diagnostisches Verfahren für sehr geeignet, insbesondere zum Amyloidnachweis bei rheumatoider Arthritis. Nach den Angaben in der Literatur (s. 5,31) tritt in 9 - 20 % der Fälle von rheumatoider Arthritis eine generalisierte Amyloidose auf. LAINE und Mit. (1955) fanden im Gelenkkapselgewebe bei 22 % aller Fälle von rheumatoider Arthritis Amyloidablagerungen. Man kann wahrscheinlich davon ausgehen, daß alle Patienten mit rheumatoider Arthritis, die eine Amyloidose bekommen, Amyloidablagerungen im Gelenkkapselgewebe haben. Außerdem konnten wir bei Fällen von rheumatoider Arthritis finden, daß im Gelenkkapselgewebe bereits Amyloid nachweisbar war, ehe andere Organe Amyloidablagerungen zeigten. Es ist daher zu vermuten, daß man durch die Gelenkkapselbiopsien bei rheumatoider Arthritis die Amyloidose zu einem frühen Zeitpunkt erfassen kann.

5,215 Mund- und Zungenschleimhautbiopsien (SELIKOFF und ROBITZEK, 1947; GARDNER, 1965)

Dieses Verfahren wird im wesentlichen nur bei primären Amyloidosen ein positives Resultat liefern, da Mund- und Zungenschleimhaut bei sekundären Amyloidosen nur selten betroffen sind.

5,216 Dünndarmbiopsien (GREEN und Mit., 1961)

Eine Reihe von Amyloidosen tritt unter dem klinischen Bild eines Malabsorptionssyndroms in Erscheinung (DAHLIN, 1949; BASSET und Mit., 1952; GOLDEN, 1954; REECE und REYNOLDS, 1954; KORELITZ und SPINDELL, 1956; CONN und SUNBERG, 1961; GREEN und Mit., 1961; COHEN und LOERY, 1963; BRODY und Mit., 1964; HERSKOVIC und Mit., 1964; FRENCH und Mit., 1965; LAKE und ANDREWS, 1968). Daher empfiehlt es sich, bei Malabsorptionssyndrom histologisch in Dünndarmbiopsien nach Amyloid zu fahnden.

5,217 Rektumbiopsien

Die Methode, die sich heute für die intravitale Amyloiddiagnose immer mehr durchsetzt, ist die Rektumbiopsie. GAFNI und SOHAR (1960) haben die Rektumbiopsie zur Sicherung des Amyloidnachweises bei familiärem Mittelmeerfieber in die Diagnostik eingeführt. MISSMAHL (1963) hat die Methode zu einer Routinemethode weiterentwickelt. Ihre Aussagekraft hängt von einer Reihe von Faktoren ab (s. 4,21; 4,22).

5,2171 Formen der Amyloidose

Die Rektumbiopsie wird nur dann eine Aussage zulassen, wenn eine generalisierte Amyloidose vorliegt. Dies trifft für die sekundären, aber auch für die primären Amyloidosen zu (MISSMAHL, 1963; 1964).

Nach den relativ wenigen bisher vorliegenden systematischen Untersuchungen handelt es sich bei den Altersamyloidosen um lokalisierte Amyloidosen. Daher ist die Rektumbiopsie für diese Formen als diagnostische Maßnahme ungeeignet. Wir konnten in den Rektumbiopsien älterer Menschen keine Amyloidablagerungen (abgesehen von weni-

gen Fällen mit generalisierter sekundärer Amyloidose) finden.

Aufgrund polarisationsoptisch leicht nachweisbarer Kriterien wurden die Amyloidosen in periretikuläre und perikollagene eingeteilt (MISSMAHL, 1959; HELLER und Mit. 1964).

Zu den periretikulären Amyloidosen gehören hereditäre (Amyloidosen bei familiärem Mittelmeerfieber, Amyloidosen mit Urtikaria und Taubheit), erworbene (Amyloidosen als Folge einer entsprechenden Grundkrankheit: sekundäre Amyloidosen) und idiopathische (Amyloidosen ohne nachweisbare Grundkrankheit) (MISSMAHL, 1964).

Bei den periretikulären Amyloidosen finden sich die stärksten Amyloidablagerungen in den Arteriolen- und Kapillarwänden. Das Amyloid ist in den Arteriolen unmittelbar unter der Intima, in Kapillaren unter den Endothelzellen lokalisiert. Das perivaskuläre kollagene Bindegewebe bleibt immer frei von Amyloid. Außerhalb von Arteriolen und Kapillaren wird Amyloid entlang praeexistenter retikulärer Fasern abgelagert.

Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen (SOHAR und Mit., 1967) liegt in den Arteriolen das Amyloid zwischen der Basalmembran und der innersten glatten Muskelfaserschicht. Außerhalb von Arteriolen und Kapillaren findet sich meist wenig Amyloid in kollagenfreien Arealen oder in der Umgebung von Kollagenfaserbündeln, niemals aber innerhalb der Kollagenfaserbündel.

Die perikollagenen Amyloidosen umfassen ebenfalls hereditäre (neuropathische familiäre Amyloidosen, kardiopathische familiäre Amyloidosen), erworbene (Amyloidosen bei Plasmozytom und M. Waldenström) und idiopathische (Amyloidosen ohne nachweisbare Grundkrankheit) (MISSMAHL, 1964).

Elektronenmikroskopisch (SOHAR und Mit., 1967) findet man Amyloid innerhalb der Kollagenfaserbündel. Die Amy-

loidablagerungen überschreiten gewöhnlich nicht die Grenzen der Kollagenfaserbündel. Durch derartige Untersuchungen ist es möglich, auch aus der Ablagerungsform des Amyloids in kleinen Gewebeproben auf die Grundkrankheiten zu schließen.

5,2172 Amyloidablagerungen in der Rektumwand

Die Rektumwand besteht bekanntlich aus:

- a) Tunica mucosa mit Epithel und Tunica propria
- b) Muscularis mucosae
- c) Tunica submucosa
- d) Tunica muscularis
- e) Tunica adventitia

Bei ausgedehnten Amyloidosen findet sich Amyloid in allen Schichten der Mastdarmwand, was bei den Obduktionsfällen eindeutig nachgewiesen werden konnte.

Am häufigsten und am frühesten finden sich bei periretikulären Amyloidosen die Amyloidablagerungen aber in den kleinen Arteriolen der Tunica submucosa. Erst bei Fortschreiten der Amyloidose treten auch Amyloidablagerungen in den Arteriolen und Kapillaren der Lamina propria der Tunica mucosa auf (vgl. MISSMAHL, 1963). Bei den perikollagenen Amyloidosen finden sich die frühesten und stärksten Amyloidablagerungen im Bereich der perivaskulär gelegenen kollagenen Fasern der Tunica submucosa und an den kollagenen Fasern im Bereich der Muscularis mucosae (MISSMAHL, 1964).

Biopsien, die die Tunica submucosa nicht enthalten, schränken daher die Aussagekraft dieser diagnostischen Untersuchung besonders in frühen Phasen der Amyloidose ein. In unserem unausgewählten Material fehlten in 20,9 % (von 439 Fällen) diese Strukturen der Rektumwand. Die Entnahme für die Untersuchung sollte daher so

durchgeführt werden, daß die Tela submucosa immer im entnommenen Stück mit enthalten ist (MISSMAHL, 1963).

5,2173 Auswahl der Amyloidfärbungen

Für die histologische Darstellung des Amyloids haben sich im wesentlichen drei Verfahren herauskristallisiert:

- a) Die Metachromasiefärbungen mit Methylviolett
- b) Die Färbungen mit Thioflavin T und nachfolgender fluoreszenzmikroskopischer Untersuchung.
- c) Die Kongorotfärbungen in verschiedener Modifikation

Die Metachromasiefärbungen (JÜRGENS, 1875; HIGHMAN, 1946; KRUTSAY, 1967) werden in der Diagnostik von Amyloidosen heute kaum noch angewandt.

Thioflavin T wurde von VASSAR und CULLING (1959, 1961, 1962) zur histologischen fluoreszenzmikroskopischen Darstellung des Amyloids als selektive Anfärbung erstmals verwandt.

BURNS und Mit. (1967) konnten jedoch nachweisen, daß mit Thioflavin T alle Gewebsbestandteile angefärbt werden, die saure Mukopolysaccharide enthalten. Amyloid unterscheidet sich nur von den anderen Gewebsbestandteilen bei entsprechender Färbung durch eine andere Fluoreszenzfarbe. Mit diesem Verfahren, das also nicht spezifisch für Amyloid ist, wird heute jedoch ein grosser Teil der Amyloiduntersuchungen durchgeführt (VASSAR und CULLING, 1959, 1961; KURBAN, 1960; HOBBS und MORGAN, 1963; SCHWARTZ, 1965, 1967; LUDWIG und AHRENS, 1967).

Die Kongorotfärbung wurde von BENNHOLD (1922) zur Darstellung des Amyloids in Gewebeschnitten eingeführt. Sie hat zahlreiche Modifikationen erfahren (HIGHMAN, 1946; PUCHTLER und Mit. 1961, 1964; MISSMAHL, 1963). PUCHTLER und Mit. (1962) konnten nachweisen, daß Amyloid

und Kongorot, wenn bestimmte Färbebedingungen eingehalten werden, Wasserstoffbindungen eingehen, da sich das lineare Kongorotmolekül an die Fibrillen des Amyloids anlagern kann und die Abstände der reaktiven Gruppen im Farbstoff und Amyloid mit $10,3 \overset{\circ}{\text{Å}}$ gleich lang sind. Der Unterschied zwischen den wässrigen oder alkoholischen Amyloidfärbungen mit nachfolgender Differenzierung in alkalischen Lösungen (BENNHOLD, 1922; MISSMAHL, 1963) und der alkalischen alkoholischen Amyloidfärbung ohne Differenzierung (PUCHTLER und Mit., 1962) besteht darin, daß bei jenen Verfahren Salzbindungen zwischen Amyloid (und auch anderen Gewebsstrukturen) und Farbstoff entstehen, während bei der alkalischen alkoholischen Kongorotfärbung sich Wasserstoffbrücken zwischen Amyloid und Farbstoff ausbilden. Dadurch wird eine höhere Spezifität erreicht und der Differenzierungsschritt ist nach der Färbung unnötig.

Gerade die Differenzierung nach der Färbung bringt Unsicherheit in die Reproduzierbarkeit der Färbeergebnisse. So kommt es, daß die wässrigen Amyloidfärbungen zwar in der Hand des jahrelang Geübten brauchbare Ergebnisse liefern, im Einsatz in einem Routinelaboratorium für diagnostische Zwecke jedoch keine reproduzierbaren Ergebnisse liefern. Wir haben mehrere Kongorotfärbungen (BENNHOLD, 1922; HIGHMAN, 1946; MISSMAHL, 1963; PUCHTLER und Mit., 1962, 1964) vergleichend untersucht und konnten uns davon überzeugen, daß nur die alkalische alkoholische Färbung nach PUCHTLER und Mit. (1962) reproduzierbare verlässliche Ergebnisse zeigt.

Das kongorotgefärbte Amyloid zeigt bei polarisationsoptischer Untersuchung Doppelbrechung und Dichroismus (MISSMAHL, 1962; PUCHTLER und Mit., 1962), sowie eine anomale grüne Polarisationsfarbe (DIVRY und FLORKIN, 1927; ROMHANYI, 1949, 1956; LADEWIG, 1945; PFEIFFER, 1953; MISSMAHL und HARTWIG, 1953; DIEZEL und PFLEIDERER, 1959; KRÜCKE, 1959; MISSMAHL, 1962).

Durch die anomale grüne Polarisationsfarbe, die nach Kongorotfärbung und Untersuchung im polarisierten Licht auftritt, ist es möglich, auch geringe Amyloidablagerungen zu erfassen.

5,2174 Fehlermöglichkeiten bei der Interpretation der Befunde.

Mit allen Kongorotfärbungen, einschließlich der Modifikation nach PUCHTLER und Mit. (1962), färben sich auch Zellulosebestandteile an. So können also bei flüchtiger Untersuchung von Rektumbiopsien Kotbestandteile oder Watte bzw. Zellstoffstückchen, die durch die Biopsie, auch artefiziell, in die seitlichen Ränder der Tela submucosa verlagert wurden, Amyloidablagerungen vortäuschen. Diese Fehlinterpretation tritt besonders dann auf, wenn die gefärbten Präparate nur im polarisierten Licht untersucht werden.

5,2175 Ergebnis der Untersuchung von Rektumbiopsien bei klinischem Verdacht auf Amyloidose.

Bei den Fällen, bei denen aufgrund anamnestischer Angaben oder klinischer Untersuchungsbefunde der Verdacht auf das Vorliegen einer Amyloidose bestand, ließ sich durch die Untersuchung von Rektumbiopsien in 9,5 % der Fälle eine Amyloidose nachweisen.

Die Rektumbiopsien, die aus anderer Indikation durchgeführt wurden, zeigten dagegen nur in 0,26 % Amyloidablagerungen.

5.3 Amyloidosen bei Bindegewebserkrankungen.

Nachdem Tuberkulose und Osteomyelitis durch prophylaktische und therapeutische Maßnahmen in vielen Ländern weniger häufig geworden sind, bzw. seltener in chronische Stadien übergehen, treten als Ursache sekundärer generalisierter Amyloidosen immer häufiger die sogenannten chronischen Bindegewebskrankheiten hervor. Es ist überhaupt die Frage, ob es berechtigt ist, bei diesen Amyloidosen von sekundären Amyloidosen zu sprechen, da der Startermechanismus für die Amyloidose mit großer Wahrscheinlichkeit der gleiche ist wie für die Bindegewebskrankheiten selbst (GARDNER, 1965).

5.31 Amyloidosen bei rheumatoider Arthritis.

Die rheumatoide Arthritis ist in vielen Ländern heute die häufigste Ursache generalisierter sekundärer Amyloidosen. Nach der Literatur ist damit zu rechnen, daß in 9 % bis 20 % der Fälle von rheumatoider Arthritis Amyloidosen auftreten (CHINI, 1855; UNGER und Mit., 1948; FEARNLEY und LACKNER, 1955; GEDDA, 1955; LAINE und Mit., 1955; MISSEN und TAYLOR, 1956; SINCLAIR und CRUICKSHANK, 1956; RUBENS, DUVAL und VILLIUMEY, 1959; CALKINS und COHEN, 1960; BRIGGS, 1961; GARDNER, 1962; ARAPAKIS und TRIBE, 1963; ENNEVAARA und OKA, 1964). Wir haben sechs Fälle von rheumatoider Arthritis autoptisch untersucht und fanden bei vier Fällen Amyloidablagerungen. In drei dieser positiven Fälle konnte eine generalisierte Amyloidose nachgewiesen werden. Die Amyloidablagerungen sind bei rheumatoider Arthritis nach der Literatur in verschiedenen Organen in folgender Häufigkeit (Bezug: Fälle mit rheumatoider Arthritis und Amyloidose = 100 %) zu erwarten:

Niere	85 %	(POLLAK und Mit., 1962; ENNEVAARA und OKA, 1964)
Rektum	75 - 80 %	(GAFNI und SOHAR, 1960; FENTEM und Mit., 1962)
Lymphknoten	60 %	(LAINE und Mit., 1955)
Gelenkkapsel- gewebe	60 %	(LAINE und Mit., 1955)
Leber	40 - 50 %	(LEVINE, 1962)

Aus diesen Angaben geht hervor, daß die Rektumbiopsie in einem hohen Prozentsatz die Diagnose einer generalisierten Amyloidose bei rheumatoider Arthritis sichern kann. Besondere Bedeutung kommt unseres Erachtens aber auch den Ablagerungen im Gelenkkapselgewebe zu, die wir auch bei einigen biotisch untersuchten Fällen (ebenso wie LAINE und Mit., 1955) nachweisen konnten.

Vor allem kann man Fälle finden, bei denen bereits Amyloidablagerungen im Gelenkkapselgewebe nachweisbar sind, während alle anderen Organe noch kein Amyloid enthalten. Dieser Ablagerungsort scheint daher für eine Frühdiagnose der Amyloidose im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis geeignet zu sein.

Während im Gelenkkapselgewebe relativ häufig Amyloid abgelagert ist, findet man nach unseren Untersuchungen in den exstirpierten periartikulären Rheumaknoten kein Amyloid. Aufgrund der bevorzugten Ablagerung des Amyloids bei rheumatoider Arthritis in den Arteriolenwänden kann diese Amyloidose in die Gruppe der periretikulären Amyloidosen nach MISSMAHL (1964) sowie HELLER und Mit. (1964) eingereiht werden.

5.32 Amyloidosen bei ankylosierender Spondylitis.

Gelegentlich findet sich auch die Kombination von Spondylitis ankylopoetica und generalisierter Amyloidose.

TEILUM und LINDAHL (1954) fanden im Autopsiematerial zwei Fälle, HALFORD und CLARK (1957) berichteten über einen dritten Fall. Bioptisch wurden vier weitere Fälle von ENNEVAARA und OKA (1963) sowie MISSMAHL (1968) mitgeteilt.

5.33 Amyloidosen bei Sklerodermie

Bei Sklerodermie treten nach GARDNER (1965) sehr selten Amyloidosen auf. Wir konnten bei drei Fällen mit Sklerodermie keine Amyloidablagerungen finden.

5.34 Amyloidosen bei Dermatomyositis

Das Auftreten von generalisierter Amyloidose bei Dermatomyositis wurde von GELDERMAN, LEVINE und ARNDT (1962) beschrieben.

5.35 Amyloidosen bei Lupus erythematodes

Die Amyloidose als Komplikation bei Lupus erythematodes wurde von COHEN (1967) angegeben.

5.36 Amyloidosen bei Karpaltunnelsyndrom

Als Ursache des Karpaltunnelsyndroms wird bei einer Reihe von Fällen (GROKOEST, 1954) eine Amyloidose (meist primäre Amyloidose bei Plasmocytom) angesehen (GROKOEST, 1954; RUKAVINA und Mit., 1956; OSSERMAN, 1957; HAMILTON und BYWATERS, 1961; KYLE und BAYRD, 1961; GOLDBERG und Mit., 1964; MÄHR und Mit., 1966; RITTMAYER und SCHLACHETZKI, 1968).

Die Amyloidablagerungen sollen dann entweder in Ästen des Nervus medianus (OSSERMAN, 1957) oder im Bindegewebe des Ligamentum carpi transversum (KYLE und BAYRD, 1961) auftreten. In unserem Material fanden wir bei fünf Fällen von Karpaltunnelsyndrom in einem Fall Amyloid im Bindegewebe des Ligamentum carpi transversum.

5.4 Amyloidose als Alterskrankheit

Bei einer Reihe von Spezies, wie Hund (HJÄRRE, 1933), Katze (HJÄRRE, 1933), Pavian (GILLMAN und GILBERT, 1955), Hamster (DONTENWILL und Mit., 1960) (WALFORD und HILDEMAN, 1964; WALFORD und LEE, 1966) und den Mäusestämmen: O₂₀, DBA_f sowie C₅₇-BL (THUNG, 1957; DUNN, 1944; HESTON und DERINGER, 1948), treten im Rahmen der physiologischen Alterung Amyloidosen auf (RANDERATH und HIERONYMI, 1950). Bei Menschen werden Amyloidablagerungen im Herzen (HÜSSELMANN, 1955), in den Langerhansschen Inseln des Pankreas (GELLERSTEDT, 1938) und in den Samenbläschen (BURSELL, 1941, 1942; GOLDMAN, 1963) als Altersamyloidosen angesehen. WALFORD und LEE (1966) interpretieren dieses Phänomen als eine Dysfunktion des immunologischen Systems mit zunehmendem Alter.

5.41 Beteiligung des Herzens

Nach der Einteilung von BERG (1968) sollte man unterscheiden:

a) Herzbeteiligung bei primärer Amyloidose

15 % von Patienten mit primärer Amyloidose (Plasmozytom) haben Amyloidablagerungen im Herzen (BRIGDEN, 1964). 56 % davon (40 von 71 Fällen) sterben an einer Herzinsuffizienz (HIGGINS und HIGGINS, 1950). Die Häufigkeit, mit der bei Paraproteindämien (Plasmozytom, M. Walden-

ström) eine primäre Amyloidose auftritt, wird in der Literatur unterschiedlich angegeben:

KIMBALL (1961)	6 %
OSSERMAN (1963)	8 %
CALKINS und COHEN (1960)	15 %
ALY und Mit. (1968)	26 %

b) Herzbeteiligung bei sekundärer Amyloidose

Amyloidablagerungen im Herzen sind bei sekundärer Amyloidose nur äußerst selten zu finden (BRIGDEN, 1964).

c) Kombination von Herzbeteiligung bei primärer oder sekundärer Amyloidose mit Altersamyloidose des Herzens

d) Altersamyloidose des Herzens

Bei dieser Form tritt meist keine oder keine entsprechende klinische Symptomatik auf.

5.411 Häufigkeit der Altersamyloidose des Herzens

BUERGER und BRAUNSTEIN (1960) fanden in 1,8 % der Menschen über 55 Jahre (2311 Obduktionen) Amyloidablagerungen im Herzen. Von den 42 Herzen, die Amyloid enthielten, zeigten nur 12 (28,6 %) einen so starken Befall, daß klinische Symptome auftraten.

Wenn man nur die routinemäßig bei der Obduktion entnommenen Gewebstücke des Herzens untersucht, konnten wir auch lediglich in 2,1 % der Fälle über 60 Jahre eine Amyloidose finden. BERG (1968) fand in 1 % des Sektionsgutes kardiales Amyloid.

Untersucht man dagegen gezielt aus verschiedenen Abschnitten des Herzens Gewebstücke auf Amyloidablagerungen, dann findet man in 42 % der Fälle über 60 Jahre Amyloid im Herzen. HÜSSELMANN (1955) fand bei 15 % der Männer und 10 % der Frauen über 70 Jahre Amyloid im Herzen, während SCHWARTZ (1967) sogar angibt, in 90 % bei Menschen über 65 Jahren im Herzen Amyloid nachgewiesen zu haben.

5,412 Klinische Symptomatik

Ob bei einer Amyloidose des Herzens klinische Symptome auftreten, hängt von der Menge und der Lokalisation des im Herzen abgelagerten Amyloids ab. Ist sie genügend groß, kann die Herzamyloidose verschiedene andere Herzerkrankungen vortäuschen (LINDSAY, 1946):

a) Unbeeinflussbare Herzinsuffizienz ohne erkennbare Ursache

Dieses klinische Erscheinungsbild kommt meist bei der primären Amyloidose vor (GARCIA und SAEED, 1968). RUKAVINA und Mit. (1956) fanden Zeichen schwerer Herzinsuffizienz in 64,7 % der Fälle, bei denen Herzamyloidosen im Rahmen von primären Amyloidosen entstanden waren.

b) Konstriktive Perikarditis

Einige Fälle von Herzamyloidose, die beschrieben wurden (FINDLEY und ADAMS, 1948; HETZEL und Mit., 1953; GUNNAR und Mit., 1955; FREDERIKSEN und Mit., 1962; VAN HOYNINGEN-HUENE, 1964; BENSON und SMITH, 1956; GARCIA und SAEED, 1968), simulierten das klinische Bild einer konstriktiven Perikarditis.

c) Valvuläre Herzkrankheiten

Verschiedentlich wurde auch darüber berichtet, daß die Amyloidose des Herzens eine valvuläre Herzkrankheit vortäuschen kann (FARROKH und Mit., 1964; ELIOT und Mit., 1961; GARCIA und SAEED, 1968).

d) Orthostatische Hypotonien

Weiterhin sind orthostatische Hypotonien beobachtet worden (GARCIA und SAEED, 1968), die mit Amyloidablagerungen im Reizbildungs- und Reizleitungssystem erklärt wurden (MUNSAT und POUSSAINT, 1962).

Bisher fehlen noch Untersuchungen, die klinische Erscheinungsbilder und morphologische Ablagerungsformen der Herzamyloidose korrelieren.

5,413 Topographie der Amyloidablagerungen im Herzen

Nach unseren Untersuchungen sind nicht alle Abschnitte des Herzens gleich häufig von Amyloidablagerungen betroffen. Die Reihenfolge der Häufigkeit ist: linkes Herzohr, linker Vorhof, rechtes Herzohr, rechter Vorhof, linker Ventrikel, rechter Ventrikel.

Nach makroskopischen Kriterien hat BERG (1968) eine andere Häufigkeitsreihenfolge gefunden (rechter Vorhof, linker Vorhof, rechte Herzkammer, linke Herzkammer), während SCHWARTZ (1965, 1967) nach mikroskopischen Untersuchungen die gleiche Verteilung beschreibt wie wir.

Häufig enthalten auch die großen herznahen Blutgefäße Amyloid. So fand BERG (1968) bei Fällen von Herzamyloidose in 32,9 % Amyloid in der Wand der V. magna cordis, in 32,4 % in der V. cava caudalis und in 24,5 % in der V. cava cranialis. Dagegen war in den Lebervenen (7,2 %), den Achselvenen (3,0 %), den Beckenvenen (2,4 %), den Oberschenkelvenen (1,2 %) und den Armvenen (0,6 %) viel seltener Amyloid nachweisbar. Auch in der Aorta und den großen Körperschlagadern soll sich häufig (SCHWARTZ, 1967: 100 % bei Menschen über 55 Jahren) Amyloid, besonders bei alten Menschen nachweisen lassen (SCHWARTZ, 1964, 1965, 1967; SCHOTT und MÖHN, 1966).

Man muß weiterhin zwischen subendokardialer, myokardialer und subepikardialer Ablagerung unterscheiden, wobei die subendokardiale Ablagerungsform nach den Untersuchungen von BERG (1968) besonders bei der Alters-

amyloidose die häufigste ist.

Mikroskopisch kann das Amyloid:

- a) in den Wänden der Arterien und Arteriolen des Herzens oder
- b) interstitiell zwischen den Herzmuskelfasern lokalisiert sein.

Die Ablagerungsform in den Arterien- oder Arteriolenwänden findet sich hauptsächlich bei der primären Amyloidose (BERG, 1968). Wir konnten sie jedoch auch vereinzelt bei sekundärer Amyloidose nachweisen.

Die interstitiellen Amyloidablagerungen sind dagegen für die Altersamyloidose charakteristisch. SCHWARTZ (1967) unterteilt diese Ablagerungsform weiter in:

- a) eine diffuse, fibrilläre, interstitielle Herzamyloidose,
- b) eine multifokale, massive, interstitielle Herzamyloidose,
- c) eine diffuse, massive, interstitielle Herzamyloidose.

Am häufigsten fanden wir die diffuse, fibrilläre, interstitielle Herzamyloidose als Altersamyloidose. Sie ruft wahrscheinlich keine klinischen Erscheinungen hervor, während man dies von den beiden anderen Formen annehmen muß.

5,414 Amyloidablagerungen in anderen Organen bei Altersamyloidose des Herzens

Obgleich bei den Fällen, die eine Altersamyloidose des Herzens aufwiesen, eine große Anzahl anderer Organe untersucht wurde, fanden wir nur in einem Fall gleichzeitig geringe Amyloidablagerungen in den Alveolarwänden der Lunge und bei einem weiteren Fall in den Langerhansschen Inseln des Pankreas.

Bei Menschen höheren Lebensalters findet sich keine altersbedingte Häufung von Amyloidablagerungen im Rektum. Die recht häufige Altersamyloidose des Herzens ist also eine lokalisierte Amyloidose und läßt sich nicht durch eine Rektumbiopsie diagnostizieren.

5,42 Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas

Die Amyloidose des Inselapparates des Pankreas (früher als Hyalinisierung bezeichnet) tritt bei Menschen höheren Alters häufiger auf. 97 % der von WARREN (1930) beschriebenen Fälle waren älter als 40 Jahre. Nach den Untersuchungen von SCHWARTZ (1965) ist bei Menschen zwischen 20 und 45 Jahren in 20 %, bei Menschen zwischen 50 und 60 Jahren in 63,6 % und bei Menschen über 60 Jahren in 95,7 % mit Amyloidose der Langerhansschen Inseln zu rechnen. Wir fanden in 9,1 % der Menschen über 60 Jahre Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln.

Die Natur des hyalinen Materials in den Inseln ist zunächst nur als Amyloid vermutet, später auch durch Färbemethoden bewiesen worden (BIRCH-HIRSCHFELD, 1896; OPIE, 1901; BUTTERFIELD, 1904; KOCH, 1911; MALLORY, 1914, 1925; WARREN, 1930; GELLERSTEDT, 1938; VAAN BEEK, 1939; AREY, 1943; AHRONHEIM, 1943; EHRLICH und RATNER, 1961; SCHWARTZ, 1965). Neuerdings hat LACY (1964) auch elektronenmikroskopisch nachweisen können, daß dieses hyaline Material eine fibrilläre Struktur hat und mit den Amyloidfibrillen bei generalisierter Amyloidose in verschiedensten Organen identisch ist. Es unterscheidet sich somit von jener Substanz (Basalmembranprotein), die in den Arteriolenwänden z.B. der Haut, der Retina und der Nieren bei Diabetes mellitus (dia-

betische Mikroangiopathie) vorkommt, obgleich das Amyloid in den Inseln interzellulär immer in innigem Kontakt mit Kapillaren der Inseln in Erscheinung tritt (WARREN und Mit., 1966).

Nach der Ansicht von GELLERSTEDT (1938) und AHRONHEIM (1943) handelt es sich bei den Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln um lokalisierte und nicht um generalisierte Amyloidosen. SCHWARTZ (1965) nimmt an, daß eine Korrelation zwischen Amyloidablagerungen im Gehirn, dem Herzen und den Langerhansschen Inseln gehäuft vorkommt. Wir konnten nur in einem Fall das gleichzeitige Auftreten von Amyloid in den Langerhansschen Inseln und im Herzen feststellen. Die übrigen Organe waren immer frei von Amyloid. Die Amyloidose der Langerhansschen Inseln ist oft mit Diabetes mellitus kombiniert. GELLERSTEDT (1938) fand in 46 % Amyloidosen bei Diabetikern und nur in 17 % bei Nichtdiabetikern. AREY (1943) berichtet über 71,7 % Amyloidosen bei Diabetikern und 16,6 % bei Nichtdiabetikern. Nach den Untersuchungen von AHRONHEIM (1943) finden sich Amyloidosen der Inseln in 63,8 % bei Diabetikern und in 10 % bei Nichtdiabetikern. SEIFERT (1959) fand Amyloid in den Langerhansschen Inseln in 50 % bei Diabetikern und in 10 % bei Nichtdiabetikern. Bei den positiven Fällen (10 %) unseres Untersuchungsgutes bestand in 28,6 % ein Diabetes und in 71,4 % lag klinisch kein Diabetes vor. Dagegen war in 14,9 % aller untersuchten Fälle ein Diabetes vorhanden, ohne daß Amyloid in den Langerhansschen Inseln nachweisbar war. Nach den Untersuchungen von BELL (1959), LAZARUS und VOLK (1962), WARREN und Mit. (1966) ist eine Amyloidose der Langerhansschen Inseln häufiger bei älteren als bei jugendlichen Diabetikern zu finden (1,2 % bei Beginn des Diabetes vor dem 20. Lebensjahr; 29,3 % bei Beginn des Diabetes nach dem 35. Lebensjahr).

Der Schweregrad des Diabetes hat auf die Häufigkeit der Inselamyloidose keinen Einfluß. BELL (1959) fand eine Inselamyloidose in der gleichen Frequenz bei leichten wie bei schweren Diabetesfällen. Dagegen scheint aber die Dauer der Diabeteserkrankung nicht ohne Einfluß zu sein, da WARREN und Mit. (1966) bei älteren Menschen umso häufiger eine Inselamyloidose gefunden haben, je länger der Diabetes bestand. Die Frage, ob eine Amyloidose der Langerhansschen Inseln Ursache oder Folge des Diabetes ist, ist noch nicht geklärt.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß bei hormonell aktiven Inselzelladenomen auch Amyloidablagerungen im interstitiellen Bindegewebe des Tumors beobachtet wurden (O'LEARY und WOMACK, 1934; PORTA und Mit., 1962; LACY, 1964).

6.0 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Färbemethoden zum Nachweis des Amyloids in Gewebsschnitten aufgrund vergleichender morphologischer Kontrolluntersuchungen auf ihre Spezifität und Reproduzierbarkeit geprüft. Es konnte nachgewiesen werden, daß nur die alkalische alkoholische Färbung nach PUCHTLER und Mit. (1962) reproduzierbare und weitgehend spezifische Ergebnisse zeigt. Durch eine nachfolgende polarisationsoptische Untersuchung dieser kongorotgefärbten Schnitte ist es möglich, selbst geringe Amyloidablagerungen zu erfassen.

Bei sämtlichen Färbemethoden, einschließlich der Färbung nach PUCHTLER und Mit. (1962), wird Zellulose angefärbt. Dies ist von Bedeutung, wenn z.B. Watte, Zellstoff oder Kotbestandteile in das zu untersuchende Gewebe artefiziell eingebracht wurden. So kann es bei

flüchtiger Untersuchung oder ausschließlich polarisationsoptischer Kontrolle der Gewebsschnitte zu einer Fehlinterpretation der Befunde kommen.

Die rheumatoide Arthritis ist heute die häufigste Ursache generalisierter Amyloidosen. Aus diesem Grunde wurden im Rahmen dieser Arbeit Untersuchungen über die Art der Ablagerungsformen und über Möglichkeiten einer morphologischen Diagnostik angestellt. In einem hohen Prozentsatz wird eine Rektumbiopsie die Diagnose einer generalisierten Amyloidose bei rheumatoider Arthritis sichern. Wir konnten jedoch bei autoptisch untersuchten Fällen von rheumatoider Arthritis im Gelenkkapselgewebe Amyloid bereits nachweisen, bevor andere Organe Amyloidablagerungen zeigten. Daher ist anzunehmen, daß man bei dieser Bindegewbserkrankung eine Amyloidose durch Gelenkkapselbiopsien zu einem frühen Zeitpunkt erfassen kann. Im Gegensatz dazu wurde von uns in exstirpierten periartikulären Rheumaknoten nie Amyloid gefunden.

Ferner wurden in dieser Arbeit Zusammenhänge zwischen anderen Bindegewebskrankheiten und Amyloidose untersucht. Bei fünf Fällen von Karpaltunnelsyndrom konnten wir in einem Fall Amyloid im Ligamentum carpi transversum nachweisen. Bei drei Fällen von Sklerodermie fanden wir keine Amyloidablagerungen.

Weitere Untersuchungen dieser Arbeit befaßten sich mit den Altersamyloidosen des Herzens und des Inselapparates des Pankreas.

Will man alle Fälle der recht häufigen Altersamyloidose des Herzens erfassen, so genügt keinesfalls die Untersuchung der routinemäßig bei der Obduktion entnommenen Gewebsstücke; man muß vielmehr gezielt aus verschiedenen Abschnitten des Herzens Gewebsstücke auf Amyloid untersuchen. Histologisch handelt es sich meistens um eine diffuse fibrilläre interstitielle Amyloidose, die wahrscheinlich keine klinischen Erschei-

nungen hervorruft. Obgleich bei allen Fällen mit einer Altersamyloidose des Herzens eine große Anzahl von Organen untersucht wurde, fanden wir nur in zwei Fällen Amyloid in einem anderen Organ. Die Altersamyloidose des Herzens ist demnach eine lokalisierte Amyloidose und durch eine Rektumbiopsie nicht diagnostizierbar.

Die im Alter relativ häufige Amyloidose des Inselapparates des Pankreas stellt ebenfalls eine lokalisierte Amyloidose dar. Wir konnten nur in einem der untersuchten Fälle ein gleichzeitiges Auftreten von Amyloid im Herzen nachweisen, während sonst alle Organe frei von Amyloid waren.

Schließlich sollte der Aussagewert morphologischer Untersuchungen von Rektumbiopsien für die Diagnose einer bestehenden Amyloidose überprüft werden. Die Rektumbiopsie wird nur dann eine Aussage zulassen, wenn eine generalisierte primäre oder sekundäre Amyloidose vorliegt. Für die Altersamyloidosen ist die Rektumbiopsie als diagnostische Maßnahme ungeeignet, da es sich bei den Altersamyloidosen um lokalisierte Amyloidosen handelt. Wir konnten in den Rektumbiopsien älterer Menschen, abgesehen von Fällen mit sekundärer generalisierter Amyloidose, nie Amyloid nachweisen.

Die frühesten und stärksten Ablagerungen des Amyloids in der Rektumwand finden sich unabhängig von der Art der Amyloidose im Bereich der Tunica submucosa. Rektumbiopsien, die die Tunica submucosa nicht enthalten, schränken die Aussagekraft dieser diagnostischen Untersuchung, besonders in frühen Phasen der Amyloidose, erheblich ein. In unserem unausgewählten Material fehlten in 20,9 % der Fälle (439) diese Strukturen der Rektumwand. Die Biopsie sollte daher so durchgeführt werden, daß die Tunica submucosa in möglichst ganzer Breite im Biopsiematerial enthalten ist.

7.0 Literaturverzeichnis

AHRONHEIM, J.H.

The nature of the hyaline material in the pancreatic islands in diabetes mellitus.

Amer. J. Path.

19, 873 - 882 (1943)

ALY, F.W.; BRAUN, H.J. u. H.P. MISSMAHL

Dys- und Paraproteinämien bei Amyloidbefall.

Klin. Wschr.

46, 762 - 768 (1968)

ARAPAKIS, G. and C.R. TRIBE

Amyloidosis in rheumatoid arthritis investigated by means of rectal biopsies.

Ann. rheum. Dis.

22, 256 - 262 (1963)

AREY, J.B.

Nature of hyaline changes in islands of Langerhans in diabetes mellitus.

Arch. Path.

36, 32 - 38 (1943)

BASSET, S.H.; ADAMS, W.S.; GOLDMAN, R. and FISHKIN, B.G.

Symposium on recent advances in medicine. Non tropical sprue complicated by generalised amyloidosis: observations on the exchange of nitrogen, calcium and phosphorus.

M. Clin. North America

36, 1173 - 1185 (1952)

BELL, E.T.

Hyalinization of the islets of Langerhans in nondiabetic individuals.

Amer. J. Path.

35, 801 - 805 (1959)

BENDITT, E.P. and N. ERIKSEN

Amyloid III: A protein related to the subunit structure of human amyloid fibrils.

Proc. Nat. Acad. Sci.

55, 308 - 316 (1966)

BENNHOLD, H.

Über die Ausscheidung intravenös einverleibter Farbstoffe bei Amyloidkranken.

Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.

34, 313 - 315 (1922)

BENNHOLD, H.

Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot.

Münch. med. Wschr.

69, 1537 - 1538 (1922)

BENNHOLD, H.

Über die Ausscheidung intravenös einverleibten Kongorotes bei den verschiedensten Erkrankungen, insbesondere bei Amyloidosis.

Dtsch. Arch. klin. Med.

142, 32 - 46 (1923)

BENSON, R. and J.F. SMITH

Cardiac Amyloidosis

Brit. Heart J.

18, 529 - 543 (1956)

BERG, E.

Über kardiales Amyloid

Z. Altersforsch.

21, 27 - 34 (1968)

BIRCH-HIRSCHFELD, F.V.

Amyloidentartung

Lehrbuch path. Anat.

Leipzig: Vogel, 1896

BRIGDEN, W.

Cardiac amyloidosis

Progr. cardiovas. Dis.

7, 142 - 150 (1964)

BRIGGS, G.W.

Amyloidosis

Ann. intern. Med.

55, 943 - 957 (1961)

BRODY, I.A.; WERTLAKE, P.T. and L. LASTER

Causes of intestinal symptoms in primary amyloidosis.

Arch. intern. Med.

113, 512 - 518 (1964)

BRUNS, G.

Die Amyloidosen.

Klin. Wschr.

45, 868 - 874 (1967)

BUERGER, L. and H. BRAUNSTEIN

Senile cardiac amyloidosis.

Amer. J. Med.

28, 357 - 367 (1960)

BURNS, J.; PENNOCK, C.A. and P.J. STOWARD

The specificity of the staining of Amyloid deposits
with thioflavine T .

J. Path. Bact.

94, 337 - 344 (1967)

BURSELL, S.

Beitrag zur Kenntnis der Para-Amyloidose im urogeni-
talen System.

Upsala Läk.-Fören

Förh. 47, 313 - 318 (1941/42)

BUTTERFIELD, E.E.

The pancreas in amyloid disease.

Physician and Surg.

26, 529 - 534 (1904)

CAESAR, R.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschl-
ichem Amyloid bei verschiedenen Grundkrankheiten.

Pathol. Microbiol.

24, 387 - 396 (1961)

CAESAR, R.

Elektronenmikroskopische Befunde am Amyloid.

Nova Acta Leopoldina N.F.

31, 87 - 97 (1965)

CALKINS, E. and A.S. COHEN

Diagnosis of amyloidosis.

Bull. Rheumat. Dis.

10, 215 - 218 (1960)

COHEN, A.S. and E.A. CALKINS

Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origin.

Nature (London)

183, 1202 - 1203 (1959)

COHEN, A.S.

Preliminary chemical analysis of partially purified amyloid fibrils.

Lab. Invest.

15, 66 - 83 (1966)

COHEN, A.S.

Amyloidosis

New Eng. J. Med.

277, 522 - 530; 574 - 583; 628 - 638 (1967)

COHEN, T. and W.H. LOERY

Peroral mucosal biopsy in the diagnosis of gastrointestinal amyloidosis.

Amer. J. Gastroent.

39, 165 - 172 (1963)

CONN, R.B. Jr. and R.D. SUNBERG

Amyloid disease of the bone marrow.

Amer. J. Path.

38, 61 - 71 (1961)

DAHLIN, D.C.

Amyloidosis

Proc. Staff Meet. Mayo Clin.

24, 637 - 648 (1949)

DIEZEL, P.B. und A. PFLEIDERER jr.

Histochemische und polarisationsoptische Untersuchungen
am Amyloid.

Virchows Arch. path. Anat.

332, 552 - 567 (1959)

DONTENWILL, W.; RANZ, H. und U. MOHR

Experimentelle Untersuchungen zur Amyloidentstehung beim
Goldhamster.

Beitr. path. Anat.

122, 390 - 405 (1960)

DUNN, T.B.

Relationship of amyloid infiltration and renal disease
in mice.

J. Nat. Cancer Inst.

5, 17 - 28 (1944)

DIVRY, P. and M. FLORKIN

Sur les propriétés optiques de l'amyloïde.

C.R. Soc. Biol. (Paris)

97, 1808 - 1810 (1927)

EHRLICH, J.C. and J.M. RATNER

Amyloidosis of the islets of Langerhans. A restudy of
islet hyalin in diabetic and nondiabetic individuals.

Amer. J. Path.

38, 49 - 59 (1961)

ELIOT, R.S.; Mc GEE, H.J. and S.G. BLOUNT

Cardiac amyloidosis

Circulation

23, 613 - 622 (1961)

ENNEVAARA, K. and M. OKA
Amyloidosis in ankylosing spondylitis.
Ann. rheum. Dis.
22, 336 - 341 (1963)

ENNEVAARA, K. and M. OKA
Rheumatoid arthritis with amyloidosis.
Ann. rheum. Dis.
23, 131 - 138 (1964)

FARROKH, A.; WALSH, T-J. and E. MASSIE
Amyloid heart Dis.
Amer. J. Cardiol.
13, 750 - 756 (1964)

FEARNLEY, G.R. and R. LACKNER
Amyloidosis in rheumatoid arthritis and significance
of unexplained albuminuria.
Brit. M. J.
1, 1129 - 1132 (1955)

FENTEM, P.H.; TURNBERG, L.A. and K.G. WORMSLEY
Biopsies of the rectum as an aid to the diagnosis of
amyloidosis.
Brit. M. J.
1, 364 - 367 (1962)

FINDLEY, J.W. and W. ADAMS
Primary systemic amyloidosis simulating constrictive
pericarditis with steatorrhea and hyperesthesia.
Arch. intern. Med.
81, 342 - 351 (1948)

FREDERIKSEN, T.; GÖTZSCHE, H.; HARBOE, N.; KIAER, W.
and K. MELLEMGAAARD
Familial primary amyloidosis with severe amyloid heart
disease.
Amer. J. Med.
33, 328 - 348 (1962)

FRENCH, J.M.; HALL, G.; PARISH, D.J. and W.T. SMITH
Peripheral and autonomic nerve involvement in primary
amyloidosis associated with uncontrollable diarrhoea
and steatorrhoea.
Amer. J. Med.
39, 277 - 284 (1965)

GAFNI, J. and E. SOHAR
Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis.
Amer. J. med. Sci.
240, 332 - 336 (1960)

GARCIA, R. and S.M. SAEED
Cardiovascular manifestations in five illustrative
cases.
Arch. intern. Med.
121, 259 - 266 (1968)

GARDNER, D.L.
Amyloidosis in rheumatoid arthritis treated with
hormones.
Ann. rheum. Dis.
21, 298 - 299 (1962)

GARDNER, D.L.
Pathology of the connective tissue diseases.
London: Edward Arnold LTD, 1965

GEDDA, P.O.

On amyloidosis and other causes of death in rheumatoid arthritis.

Acta med. scand.

150, 443 - 452 (1955)

GELDERMAN, A.H.; LEVINE, R.A. and K.A. ARNDT

Dermatomyositis complicated by generalized amyloidosis.
New Eng. J. Med.

267, 858 - 861 (1962)

GELLERSTEDT, N.

Die elektive, insuläre (Para-) Amyloidose der Bauchspeicheldrüse. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der "senilen Amyloidose".

Beitr. path. Anat.

101, 1 - 13 (1938)

GILLMAN, J. and C. GILBERT

Primary amyloidosis in the baboon.

Acta med. scand.

152, Suppl. 306, 155 - 189 (1955)

GOLDBERG, A.; BRODSKY, D. and Mc CARTY

Multiple myeloma with paramyloidosis presenting as rheumatoid disease.

Amer. J. Med.

37, 653 - 658 (1964)

GOLDEN, R.

Amyloidosis of the small intestine.

Amer. J. Roentgenol.

72, 401 - 408 (1954)

GOLDMAN, H.

Amyloidosis of seminal vesicles and vas deferens.

Arch. Path. (Chic.)

75, 94 - 98 (1963)

GREEN, P.A.; HIGGINS, J.A.; BROWN, A.L.; HOFFMAN, H.N.
and R.L. SOMMERVILLE

Amyloidosis. Appraisal of intubation biopsy of small
intestine in diagnosis.

Gastroenterology

41, 452 - 456 (1961)

GROKOEEST, A.W. and F.E. DEMARTINI

Systemic disease and carpal tunnel syndrome.

J. Amer. med. Ass.

155, 635 - 637 (1954)

GUNNAR, R.; DILLON, R.; WALLYN, R. and E. ELISBERG
Physiologic and clinical similarity between primary
amyloid of heart and constrictive pericarditis.

Circulation

12, 827 - 832 (1955)

HALFORD, M.E.H. and C.J. CLARK

Amyloid disease complicating ankylosing spondylitis.

Ann. rheum. Dis.

16, 460 - 463 (1957)

HAMILTON, E.B.D. and E.G.L. BYWATERS

Joints symptoms in myelomatosis and similar conditions.

Ann. rheum. Dis.

20, 353 - 362 (1961)

HELLER, H.; MISSMAHL, H.P.; SOHAR, E. and J. GAFNI
Amyloidosis: Its differentiation into perireticulin
and pericollagen types.

J. Path. Bact.

88, 15 - 34 (1964)

HEPTINSTALL, R.H. and A.M. JOEKES

Renal amyloidosis: A report on 11 cases proven by
renal biopsy.

Ann. rheum. Dis.

19, 126 - 134 (1960)

HERSKOVIC, T.; BARTHOLOMEW, L.G. and P.A. GREEN

Amyloidosis and malabsorption syndrome.

Arch. Int. Med.

114, 629 - 633 (1964)

HESTON, W.E. and M.K. DERINGER

Hereditary renal disease and amyloidosis in mice.

Arch. Path.

46, 49 - 58 (1948)

HETZEL, P.; WOOD, E. and H. BURCHELL

Symposium on cardiac catheterization: Pressure pulses
in the right side of the heart in a case of amyloid
disease.

Proc. Staff Meet. Mayo Clin.

28, 107 - 112 (1953)

HIGGINS, W. and HIGGINS, W.

Primary amyloidosis, its chemical and pathological
study.

Amer. J. med. Sci.

220, 610 - 615 (1950)

HIGHMAN, B.

Improved methods for demonstrating amyloid in paraffin sections.

Arch. Path.

41, 559 - 562 (1946)

HJÄRRE, A.

Über das Vorkommen der Amyloid- Degeneration bei Tieren.

Acta path. microbiol. Scand,

Suppl. 16, 132 - 162 (1933)

HOBBS, J.R. and A.D. MORGAN

Fluorescence microscopy with Thioflavine T in the diagnosis of amyloid.

J. Path. Bact.

86, 437 - 442 (1963)

HÜSSELMANN, H.

Beitrag zum Amyloidproblem auf Grund von Untersuchungen an menschlichen Herzen.

Virchows Arch. path. Anat.

327, 607 - 628 (1955)

JÜRGENS, R.

Eine neue Reaction auf Amyloidkörper.

Virchows Arch. path. Anat.

65, 189 - 195 (1875)

KIMBALL, K.G.

Amyloidosis in association with neoplastic disease: Report of unusual case and clinico pathological experience at Memorial Center for Cancer and allied Diseases during eleven years. (1948 - 1958)

Ann. intern. Med.

55, 958 - 974 (1961)

KOCH, C.

Über die Veränderungen des Pankreas bei Diabetes und anderen Erkrankungen.

Jb. Hamb. Staatskrk. anst.

16, 17 - 58 (1911)

KORELITZ, B.I. and L.N. SPINDELL

Gastrointestinal amyloidosis. Report of a case and review of the clinical and radiological aspects.

J. Mt. Sinai Hosp.

23, 683 - 696 (1956)

KRUTSAY, M.

Über die Amyloidfärbung.

Zbl. allg. Path.

110, 296 - 297 (1967)

KRÜCKE, W.

Die Paramyloidose.

Erg. inn. Med.

11, 299 - 378 (1959)

KURBAN, A.K.

Fluorescent stain for amyloid.

Bull. Hopkins Hosp.

107, 320 - 328 (1960)

KYLE, R.A. and E.D. BAYRD

Primary systemic amyloidosis and myeloma: Discussion of relationship and review of 81 cases.

Arch. intern. Med.

107, 344 - 353 (1961)

LACY, P.E.

In: CAMERON, M.P. and M. O'CONNOR: Aetiology of diabetes mellitus and its complications.

Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 15, (1964)

Boston: Little, Brown u. Co.

LADEWIG, P.

Double-refringence of the amyloid- congored complex in histological sections.

Nature (London)

156, 81 - 92 (1945)

LAINE, V.; VAINIO, K. and V.V. RITAMA

Occurence of amyloid in rheumatoid arthritis.

Acta rheum. scand.

1, 43 - 46 (1955)

LAKE, B. and G. ANDREWS

Rheumatoid arthritis with secondary amyloidosis and malabsorption syndrome.

Amer. J. Med.

44, 105 - 115 (1968)

LAZARUS, S.S. and B.W. VOLK

The pancreas in human and experimental diabetes.

New York: Grune u. Stratton, 1962

LETTERER, E.; CAESAR, R. und A. VOGT

Studien zur elektronenoptischen und immunmorphologischen Struktur des Amyloids.

Dtsch. med. Wschr.

85, 1909 - 1910 u. 1929 - 1930 (1960)

LEVINE, R.A.

Amyloid disease of the liver. Correlation of clinical, funktional and morphological features in 47 patients.

Amer. J. Med.

33, 349 - 357 (1962)

LINDSAY, S.

Heart in primary systemic amyloidosis.

Amer. Heart J.

32, 419 - 437 (1946)

LUDWIG, G. und L. AHRENS

Fluoreszenzoptischer Amyloidnachweis in Milz und Leber.

Acta hepato - splenol.

14, 100 - 104 (1967)

MACKENZIE, D.H.

Amyloidosis presenting as lymphadenopathy.

Brit. med. J.

II, 1449 - 1450 (1963)

MALLORY, F.B.

The principles of pathologic histology.

Philadelphia and London: W.B. Saunders, 1914

MALLORY, F.B.

Principles of pathologic histology.

Philadelphia: W.B. Saunders. Co., 1925

MAYER, P.

In: ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik, 15. Auflage

München: Leibnitz, 1948

MÄHR, G.; ROMMEL, K. und W. KNOTH

Paramyloidose mit Karpaltunnelsyndrom bei Bence-Jones-Plasmozytom.

Dtsch. med. Wschr.

91, 2166 - 2170 (1966)

MERILL, R.S.

Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. Review of the problem with a report of a representative case.
Amer. J. Digest Dis.

11, 489 - 494 (1966)

MISSEN, G.A.K. and J.D. TAYLOR

Amyloidosis in rheumatoid arthritis.

J. Path. Bact.

71, 179 - 192 (1956)

MISSMAHL, H.P. und M. HARTWIG

Polarisationsoptische Untersuchungen an der Amyloidsubstanz.

Virchows Arch. path. Anat.

324, 489 - 508 (1953)

MISSMAHL, H.P.

What is the relation between the various forms of amyloidosis and the connective tissue fibers?

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.

65, 439 - 442 (1959)

MISSMAHL, H.P.

Die Beeinflussung des polarisierten Lichtes durch die Amyloidsubstanz.

Ann. Histochem. Suppl.

2, 225 - 234 (1962)

MISSMAHL, H.P.

Rectumbiopsie zum Nachweis der Amyloidose.

Dtsch. med. Wschr.

88, 1783 - 1785 (1963)

MISSMAHL, H.P.

Diagnose einer primären, perikollagenen Amyloidose
mit Hilfe der Rectumbiopsie.

Dtsch. med. Wschr.

89, 122 - 124 (1964)

MISSMAHL, H.P.

Amyloidose bei ankylosierender Spondylitis.

im Druck.

MUNSAT, T.L. and A.F. POUSSAINT

Clinical manifestations and diagnosis of amyloid
polyneuropathy: report of three cases.

Neurology

12, 413 - 422 (1962)

O'LEARY, L.J. and N.A. WOMACK

Histology of adenoma of islets of Langerhans.

Arch. Path.

17, 291 - 310 (1934)

OPIE, E.L.

On the relation of chronic interstitial pancreatitis
to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus.

J. Exp. Med.

5, 397 - 428 (1901)

OSSERMAN, E.F.

Multiple Myeloma

Amer. J. Med.

23, 283 - 309 (1957)

OSSERMAN, E.F. and K. TAKATSUKI

Plasmacell myeloma: gamma globulin synthesis and structure: review of biochemical and clinical data, with description of newly-recognized and related syndrom "H- γ_2 -chain" (Franklins) disease.
Medicine (Baltimore)

42, 357 - 363 (1963)

PFEIFFER, H.H.

Messungen des Silberdichroismus im Amyloidkomplex in vitro.

Exp. Cell Res.

2, 443-448 (1953)

POLLAK, V.E.; PIRANI, C.L.; STECK, I.E. and R.M. KARK
The kidney in rheumatoid arthritis: Studies by renal biopsy.

Arthritis Rheumat.

5, 1 - 9 (1962)

PORTA, E.A.; YERRY, R. and R.F. SCOTT

Amyloidosis of functioning islet cell adenomas of the pancreas.

Amer. J. Path.

41, 623 - 631 (1962)

PUCHTLER, H.; SWEAT, F. and M. LEVINE

On the binding of congo red by amyloid.

J. Histochem. Cytochem.

10, 356 - 364 (1961)

PUCHTLER, H.; SWEAT, F. and M. LEVINE

On the binding of congo red by amyloid.

J. Histochem. Cytochem.

10, 355 - 364 (1962)

PUCHTLER, H.; SWEAT, F. and J.G. KUHN

On the binding of direct cotton dyes by amyloid.

J. Histochem. Cytochem.

12, 900 - 907 (1964)

RANDERATH, E. und G. HIERONYMI

Experimentelle Untersuchungen über die Alloxanvergiftung bei weißen Mäusen, zugleich ein Beitrag zur Frage des experimentellen Mäuseamyloids.

Frankf. Z. Path.

61, 305 - 321 (1950)

REECE, J.M. and T.B. REYNOLDS

Amyloidosis complicating rheumatoid arthritis.

Amer. J. med. Sci.

228, 554-559 (1954)

RITTMAYER, K. und J. SCHLACHETZKI

Paramyloidose, Makroglossie und Karpaltunnelsyndrom bei Plasmozytom.

Dtsch. med. Wschr.

93, 353 - 355 (1968)

ROMHÁNYI, G.

Über die submikroskopische Struktur des Amyloids.

Schweiz. Z. Path.

12, 253 - 263 (1949)

ROMHÁNYI, G.

Zur Frage der submikroskopischen Struktur des Amyloids.

Zbl. allg. Path.

95, 130 - 138 (1956)

RUBENS-DUVAL, A. et J. VILLIAUMEY

Le probleme de l'amylose en cours de la polyarthrite
chronique évolutive. (Problem of amyloidosis during
chronic evolutive polyarthritis.)

Progres med.

87, 139 - 140 (1959)

RUKAVINA, J.G.; BLOCK, W.D.; JACKSON, CH.E.; FALLS, H.F.;
CAREY, J.H. and A.G. CURTIS

Primary systematic amyloidosis: A review and an experi-
mental genetic and clinical study of 29 cases with parti-
cular emphasis on the familial form.

Medicine (Baltimore)

35, 239 - 334 (1956)

ROULET, F.

Methoden der patholog. Histologie.

Wien: Springer 1948

SCHMIDT, W.J.

Anwendung der Polarisationsmikroskopie in der Histochemie.
Handbuch der Histochemie

Stuttgart: Fischer 1958

SCHOTT, H.J. und R. MÖHN

Feinstruktur der Aortenmedia in der Biomorphose.

Verh. Dtsch. Ges. Path.

50, 376 - 378 (1966)

SCHWARTZ, PH.; KURUCZ, J. und KURUCZ, A.

Morphologische und pathogenetische Untersuchungen über
Veränderungen im Greisenalter.

Zbl. allg. Path.

106, 320 - 332 (1964)

SCHWARTZ, PH.

Über Amyloidose des Gehirns, der Langerhansschen Inseln und des Herzens alter Personen.

Zbl. allg. Path.

108, 169 - 187 (1965)

SCHWARTZ, PH.

Über kardiovaskuläre Amyloiddegeneration im Alter.

Zbl. allg. Path.

110, 341 - 350 (1967)

SCHWARTZ, PH.

Über pathologisch-anatomische Veränderungen im Alter:
"Die Altersamyloidose".

Fortschr. Med.

85, 717 - 722 (1967)

SEIFERT, G.

Verhandlg. der Deutsch. Ges. Path.

Stuttgart: Fischer 1959

SELIKOFF, I.J. and E.H. ROBITZEK

Gingival biopsy for diagnosis of generalized amyloidosis.
Amer. J. Path.

23, 1099 - 1111 (1947)

SINCLAIR, R.J.G. and B. CRUICKSHANK

Clinical and pathological study of 16 cases of rheumatoid arthritis with extensive visceral involvement (rheumatoid disease).

Quart. J. Med.

25, 313 - 332 (1956)

SOHAR, E.; MERKER, H.J.; MISSMAHL, H.P.; GAFNI, J.
and H. HELLER

Electron-microscope observations on perireticulin
and peri-collagen amyloidosis in rectal biopsies.
J. Path. Bact.

94, 89 - 93 (1967)

SYMMERS, W.SR.C.

Amyloidosis

Five cases of primary generalized amyloidosis and
some other unusual cases.

J. Clin. Path.

9, 212 - 228 (1956)

TEILUM, G.

Cortisone-ascorbic acid interaction and pathogenesis
of amyloidosis; mechanism of action of cortisone on
mesenchymal tissue.

Ann. rheum. Dis.

11, 119 - 135 (1952)

TEILUM, G. and A. LINDAHL

Frequency and significance of amyloid changes in
rheumatoid arthritis.

Acta med. scand.

149, 449 - 455 (1954)

THUNG, P.J.

Senile amyloidosis in mice.

Gerontologia (Basel)

1, 259 - 279 (1957)

UNGER, P.W.; ZUCKERBROD, M.; BECK, G.J. and J.M. STEELE

Amyloid in rheumatoid arthritis: Report of 10 cases.

Amer. J. med. Sci.

216, 51 - 56 (1948)

VAAN BEEK, C.C.

Amyloid deposits in islands of Langerhans in diabetes mellitus.

Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.

83, 646 - 654 (1939)

VASSAR, P.S. and CULLING, C.F.

Fluorescent stains, with special reference to amyloid and connective tissues.

Arch. Path.

68, 487 - 498 (1959)

VASSAR, P.S. and CULLING, C.F.

The significance of amyloid in carcinoma of the thyroid gland.

Amer. J. Clin. Path.

36, 244 - 247 (1961)

VASSAR, P.S. and CULLING, C.F.

Fluorescent amyloid staining of casts in myeloma nephrosis.

Arch. Path.

73, 59 - 63 (1962)

VON HOYNINGEN-HUENE, C.B.J.

Systemic amyloidosis presenting as constrictive pericarditis: A case studied with cardiac catheterization.

Amer. Heart J.

67, 290 - 294 (1964)

WALFORD, R.L. and W.H.HILDEMANN

Chronic and subacute parabiotic reactions in the Syrian hamster: Significance with regard to transplantation immunology, experimental amyloidosis, and an immunologic theory of aging.

Transplantation

2, 87 - 98 (1964)

WALFORD, R.L. and S. LEE

Amyloidosis and the aging process.

Basel, Stuttgart: Schwabe 1966

WARREN, S.

Generalized amyloidosis of muscular systems.

Amer. J. Path.

6, 161 - 168 (1930)

WARREN, S.; LE COMPTE, PH.M. and M.A. LEGG

The pathology of diabetes mellitus.

Philadelphia: Lea and Febiger 1966

8,0 Lebenslauf

Am 28. Januar 1941 wurde ich als dritte Tochter des Kaufmanns Gustav Oschmann und seiner Ehefrau Friederike, geb. Kalklösch, in Gotha geboren.

In Finsterbergen/Thür. besuchte ich von 1947 bis 1955 die Volksschule. Meine Reifeprüfung legte ich im Sommer 1959 an der Salzmann-Oberschule in Waltershausen-Süd ab, die ich von 1955 an besucht hatte.

Vom 1. 9. 1959 bis zum 30. 6. 1960 arbeitete ich in den Kreiskrankenanstalten Gotha als Hilfsschwester. Ab WS 1960 studierte ich Medizin an der Humboldt-Universität Berlin. Im November 1961 floh ich von Ost- nach Westberlin. Kurze Zeit später starb mein Vater.

Im SS 1962 setzte ich das Medizinstudium an der Justus Liebig-Universität in Gießen fort und schloß es mit dem Bestehen der ärztlichen Prüfung am 25. 1. 1968 ab. Am 24. 2. 1967 heiratete ich den Medizinalassistenten Lüder Rakow.

Als Medizinalassistentin war ich bisher im Pathologischen Institut, der Kinderklinik und der Frauenklinik der Justus Liebig-Universität in Gießen tätig. Zur Zeit arbeite ich in der Chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Wetzlar als Medizinalassistentin.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn
Dozent Dr. G. Beneke für die freundliche Überlas-
sung des Themas und für seinen ständigen ratgeben-
den Beistand.

Herr Dozent Dr. G. Beneke war während der Anferti-
gung dieser Arbeit kommissarischer Direktor des
Pathologischen Institutes der Justus Liebig-Univer-
sität in Gießen.

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Untersuchungen über die Wirkung von ...
Die Untersuchungen wurden in der Zeit vom ... bis ... durchgeführt. Die Ergebnisse sind in ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...
Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in ... zusammengefasst. Die Ergebnisse sind ...

